



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

INFLUÊNCIA DA CLOREXIDINA E DO MONÓMERO 10-MDP NA ADESÃO AO ESMALTE E À DENTINA

Trabalho submetido por
Marta Sofia Augusto Lourenço de Oliveira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

INFLUÊNCIA DA CLOREXIDINA E DO MONÓMERO 10- MDP NA ADESÃO AO ESMALTE E À DENTINA

Trabalho submetido por

Marta Sofia Augusto Lourenço de Oliveira

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Alexandra Pinto

setembro de 2015

Agradecimentos

Esta tese é o culminar de um percurso difícil, mas bastante gratificante. Foram anos enriquecedores tanto intelectual como pessoalmente.

À minha orientadora, a Prof. Doutora Alexandra Pinto, por todo o apoio, paciência e disponibilidade. Obrigada por tudo!

Aos meus pais pelo seu amor incondicional e sem eles nada seria possível.

Ao meu irmão pela sua boa disposição mesmo nas horas mais inconvenientes.

À minha colega de box, Raquel, pelo companheirismo, crescemos e aprendemos juntas. Uma colega e amiga. Parabéns também para ti! Nós merecemos.

À Edite pela sua perspicácia, sinceridade e conhecimentos linguísticos.

À Clarinha e ao seu sorrisinho delicioso e ao Nuno pela sua espontaneidade.

À minha grande amiga Filipa que está comigo desde o primeiro dia de aulas, uma das melhores pessoas que já conheci.

À minha grande amiga Cláudia que partilha comigo o seu humor especialmente satírico. Uma amizade sem igual.

À Ritinha por toda a confiança que depositou em mim e eu nela.

Ao Miguel, um amigo de sempre e para sempre.

Às manas, Mag e Ná, duas companheiras de casa maravilhosas.

Aos alentejanos, Vidigal e André, pela sua amizade e generosidade.

À Bia que me abriu o caminho e sempre me ajudou.

Ao Dr. Óscar pela sua inestimável amizade, boa disposição e por me receber sempre de braços abertos.

À minha querida Isabel, uma amiga.

Àquele que me mostrou um pouco do seu mundo, para além dos estereótipos e revolucionou o meu mundo.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para esta conquista. Aos meus professores e colegas. Obrigada a todos!

Ao ISCSEM por ser a minha casa e por todas as experiências que ali vivi.

Resumo

A Dentisteria Adesiva tem evoluído a um ritmo muito rápido nos últimos anos, no entanto ainda existem algumas vulnerabilidades que impedem a obtenção de melhores resultados. A dentina ainda continua a ser um substrato difícil em termos de adesão comparativamente com o esmalte.

Os principais problemas da adesão são a degradação enzimática e hidrolítica dos constituintes da camada híbrida e a diminuição das forças adesivas a longo prazo. Estes possibilitam a microinfiltração bacteriana e consequentemente o desenvolvimento de lesões de cárie secundárias. De modo a ultrapassar estes problemas, algumas moléculas estão a ser introduzidas nos procedimentos adesivos. A clorexidina e o MDP são as com melhor performance adesiva.

A Clorexidina é um antimicrobiano oral, mas recentemente foi aplicada à Dentisteria por inibir as MPMs e as cisteínas, as enzimas responsáveis pela degradação do colagénio. Estas também estão presentes em lesões dentinárias, por isto a clorexidina possui um efeito único e valioso. O 10-MDP é um monómero funcional de alguns adesivos *Self etch* e Universais com uma afinidade inigualável e duradoura pela hidroxiapatite. Este é uma das soluções para facilitar e melhorar a adesão, principalmente ao nível da dentina.

A clorexidina e o 10-MDP são duas estratégias distintas, mas que causam um grande impacto na adesão dentária.

Palavras-chave: Adesão dentária, Clorexidina, 10-MDP.

Abstract

The Adhesive Dentistry has evolved very quickly in recent years, however there are still some vulnerabilities that block the achievement of better results. Dentin still remains a difficult substrate for adhesion compared with enamel.

The main problems of adhesion are enzymatic and hydrolytic degradations of the components of the hybrid layer and the reduction of long-term adhesive forces. These conditions can lead to bacterial microleakage and consequently the development of secondary caries. In order to overcome these problems, some molecules are to be introduced into the adhesive procedures.

Chlorhexidine and the MDP show the better performances. Chlorhexidine is an oral microbial, but recently has been applied to Dentistry by inhibiting MMPs and cysteines, the enzymes responsible for the degradation of collagen. These enzymes are also present in dentin caries, therefore chlorhexidine has a unique and valuable effect in *Etch and Rinse* adhesives. The 10-MDP is a functional monomer of some *self etch* and Universal adhesives with an unparalleled and enduring affinity for hydroxyapatite. This is a solution to ease and improve adhesion, especially in dentin.

Chlorhexidine and 10-MDP are two distinct strategies, but that can cause a great impact on dental accession.

Key words: dental adhesion, chlorhexidine, 10-MDP.

Índice Geral

Resumo.....	5
Abstract.....	7
Índice Geral	9
Índice de Figuras	11
Índice de Tabelas.....	13
Lista de Abreviaturas.....	15
I.Introdução.....	17
II.Desenvolvimento	23
1.Composição e Estrutura do Esmalte e da Dentina.....	23
1.1.Esmalte	23
1.2.Dentina	25
2.Adesão.....	28
2.1.Adesão aos tecidos dentários.....	34
2.1.1.Adesão ao esmalte	34
2.1.2.Adesão à dentina.....	35
2.2.Classificação dos sistemas adesivos	38
2.2.1.Adesivos <i>Etch and Rinse</i> (ER)	39
2.2.2.Adesivos <i>Self Etch</i> (SE).....	43
2.2.3.Adesivos Universais	47

3.Problemas atuais na Adesão	49
3.1.Degradação dos constituintes da camada híbrida	49
3.1.1.Hidrólise dos polímeros pela absorção de água.....	49
3.1.2.Degradação do colagénio	50
3.2.As Metaloproteinases.....	51
3.2.1.Síntese e Regulação	52
3.2.2.Proteólise do colagénio dentinário	53
3.3. Cisteínas Catepsinas.....	54
4.Estratégias atuais para melhorar a adesão	56
4.1.A Clorexidina, a molécula e as suas características	56
4.1.1.Ligação da Clorexidina aos tecidos dentários	58
4.1.2.Inibição das MPMs e Catepsinas.....	59
4.1.3.Aplicação clínica da CHX em Dentisteria Restauradora.....	60
4.1.4.Vantagens e desvantagens da sua aplicação clinica	64
4.2.O Monómero Funcional 10- Metacriloxidildihidrogeno fosfato	67
4.2.1.Ligação do 10-MDP à Hidroxiapatite	68
4.2.2.Vantagens e Desvantagens na adesão dentária.....	70
4.3. A combinação da Clorexidina e do 10-MDP	74
III.Conclusão	77
IV.Bibliografia.....	79

Índice de Figuras

Figura 1- Composição do Esmalte (% volume).....	24
Figura 2 - Corte seccional de um dente e os seus respetivos tecidos.	24
Figura 3 - Composição da dentina (% volume).....	27
Figura 4 - Estrutura tubular da dentina perto da JAD e da polpa.	27
Figura 5 - Interface esmalte/resina.	35
Figura 6 - Dentina após o condicionamento com ácido fosfórico a 35%.....	36
Figura 7- Classificação dos adesivos conforme a técnica e passos clínicos.....	38
Figura 8 - Exposição dos túbulos dentinários com o condicionamento ácido.....	40
Figura 9 - Esquema ilustrativo do Conceito Adesão – Descalcificação.....	41
Figura 10 - Composição da camada híbrida.	42
Figura 11 – Imagens de MEV das interfaces dentina/adesiva formadas pelos SE forte (esquerda) e suave (direita).....	44
Figura 12 - Resin-tags formados por um adesivo SE forte.	44
Figura 13 - Resin tags formados por um adesivo suave.	45
Figura 14- Família e Estrutura das MPMs.....	51
Figura 15 - A) Enzima inativa. B)Enzima Ativa.	54
Figura 16 - Estrutura química da clorexidina.	57
Figura 17- Mecanismo de inibição das MPMs pela CHX.....	59
Figura 18 - Inibição da atividade das cisteínas na dentina de acordo com a sua concentração.	60
Figura 19 – Afinidade da CHX à dentina mineralizada e desmineralizada.....	61
Figura 20 - Gráficos das forças adesivas em amostras tratadas	67

Figura 21 - Estrutura química do 10-MDP.....	68
Figura 22 -Gráficos das forças adesivas (esquerda) e da espectrometria de absorção (direita) dos monómeros experimentais e do 10-MDP.....	70
Figura 23 - Forças adesivas dos três adesivos usados no estudo, o assinalado contém MDP.	71
Figura 24 – (a) Interação do 10-MDP com a HAp. (b) Interação deste monómero com o HEMA.	73

Índice de Tabelas

Tabela 1-Mecanismos de adesão dentária.	28
Tabela 2 -Ligações primárias e as suas características.....	30
Tabela 3 -Ligações secundárias e as suas características.	31
Tabela 4 - Sistemas de classificação dos adesivos.	39
Tabela 5- Sistemas adesivos e os seus passos clínicos: caraterísticas e funções.....	48
Tabela 6 - Catepsinas cisteínas e as suas ações.	55
Tabela 7 - MPMs e Cisteínas presentes na dentina humana.	56

Lista de Abreviaturas

H_3PO_4 : Ácido ortofosfórico

α : alfa

NH_3^+ : Grupo amina

OH^- : Ião hidróxido

PO_4^{3-} : Ião fosfato

mm^2 : milímetros quadrados

μm : micrómetros

10-MDP: 10- Metacriloxidildihidrogeno fosfato

4-MET: 4- Metacriloxietil trimelítico

ABRZ: Zona ácido-base resistente

APMA: 4- amino fenil ácido mercúrico

Ca: Cálcio

CHX: Clorexidina

DCPD: Fosfato de cálcio dihidratado

EAEPa: Etil 2-[4- (dihidroxifosforil) -2- oxabutil] acrilato,

EDTA: Ácido etileno diaminotetracético

ER: Adesivo *Etch and Rinse*

Fenil-P : 2-metacriloxietil fenil hidrogeno fosfato

GAG: Glicosaminoglicano

Gli: Glicina

HAp: Hidroxiapatite

ITMP: Inibidor tecidual de Metaloproteinases

HAEPa: 2-[4- (dihidroxifosforil)-2-oxabutil] acrilato

HEMA: Hidroxietil metacrilato

ISCSEM: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz

JAC: Junção amelo-cimentária

JAD: Junção amelo-dentinária

MAEPa: 2,4,6 trimetilfenil 2-[4- (dihidroxifosforil)-2- oxabutil] acrilato

MEC: Matriz extracelular

MEV: Microscopia eletrônica de varrimento

MPM: Metaloproteinase da Matriz

MPMs: Metaloproteinases da Matriz

NaCl: Cloreto de sódio

nm: nanômetros

pKa: constante de acidez

s: segundos

SE: Adesivo *Self Etch*

TEGDMA: Trietilenoglicol dimetacrilato

UDMA: Uretano dimetacrilato

I. Introdução

A Dentisteria Restauradora é um ramo da Medicina Dentária que permite a reparação e a reposição da estrutura dentária perdida, na maioria das vezes devido a cárie, através de materiais restauradores. Estes materiais são compostos sintéticos que ajudam a devolver a forma e a função ao dente. As amálgamas e os compósitos baseados em resina integram os materiais restauradores (Anusavice, Shen, Rawls, 2013a).

Num passado ainda recente, a amálgama integrava a rotina da clínica restauradora, porém com o aumento da exigência estética e da conservação dos tecidos dentários surgiu a Dentisteria Adesiva, aliada a novos materiais com propriedades intrínsecas capazes de responder a estas imposições. Os compósitos capazes de aderir aos tecidos dentários são um exemplo destes materiais, para além das suas capacidades biomiméticas, permitem preparações cavitárias mais conservadoras e traçaram o caminho para a Medicina Dentária minimamente invasiva. Este conceito preconiza que a preparação cavitária resultante da remoção da lesão de cárie deve ser limitada apenas à extensão da lesão. Entretanto a amálgama entrou em declínio, porque necessita de cavidades mais extensas para promover a sua retenção mecânica aos tecidos dentários e por não ser tão estética (Liu, et al., 2011; Anusavice, Shen, Rawls, 2013a; Spencer, Ye, Misra, Goncalves, & Laurence, 2014).

As características dos compósitos tornaram-nos os materiais de eleição para restaurações dentárias (Liu, et al., 2011; Cheng, et al., 2013).

Em 1955, Buonocore aplicou ácido fosfórico a 85% no esmalte, observou a criação de microporosidades e a infiltração da resina através destas, possibilitando assim a retenção micromecânica do material ao dente. Esta experiência foi a base para desenvolver a adesão dentária e consequentemente a Dentisteria Adesiva. Desde o início que a adesão à dentina se revelou um desafio, porque é composta essencialmente por água e matéria orgânica, principalmente colagénio do tipo I. Tudo isto torna a dentina um substrato hidrofílico difícil para aderir um compósito hidrofóbico. Enquanto em relação ao esmalte, a adesão está facilitada porque é maioritariamente composto por matéria mineral (hidroxiapatite) (Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Perdigão, Swift, Walter, 2013).

Os adesivos dentários permitem que a resina composta adira ao dente, uma vez que o compósito é demasiado viscoso para aderir diretamente ao substrato; estes permitem que a restauração fique bem adaptada e a cavidade selada. Hoje, o mercado disponibiliza três tipos de adesivos: os *Etch and Rinse* (ER), os *Self Etch* (SE) e mais recentemente os Universais. O mecanismo básico de todos os sistemas baseia-se na reposição da matéria mineral dos tecidos dentários através de monómeros resinosos, que após a polimerização ficam unidos micromecanicamente ao substrato em questão. Os ER permitem a desmineralização da matéria mineral do esmalte e da dentina devido ao condicionamento com ácido fosfórico; no esmalte cria microporosidades profundas e na dentina expõe a rede colagénio. O adesivo vai ocupar os espaços deixados pelos minerais. No caso dos adesivos SE, incluem monómeros hidrofílicos e acídicos que permitem a desmineralização e a infiltração simultâneas do adesivo no substrato. Os Universais podem ser usados nas modalidades SE e ER, o objetivo é a possibilidade de se adequarem a qualquer situação clínica (Muñoz, et al., 2013; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Rosa, Piva, & Silva, 2015).

De acordo com Spencer, Ye, Misra, Gonçalves & Laurence (2014) as restaurações em compósito apresentam uma taxa de falha bastante superior à da amálgama. Atualmente é reconhecido que a durabilidade do adesivo é diretamente proporcional à longevidade da restauração. Os estudos conduzidos têm-se focado no combate à vulnerabilidade dos adesivos e ao desenvolvimento de estratégias para o seu combate. Aumentar a longevidade da interface resina/adesivo e proteger as restaurações das lesões de cárie secundárias são os objetivos principais, uma vez que a cárie é apontada como a causa mais frequente para o seu fracasso (Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Spencer, Ye, Misra, Goncalves, & Laurence, 2014).

A biodegradação da interface adesivo/resina cria um espaço entre o compósito e o substrato, contribuindo assim para diminuição das forças adesivas, microinfiltração e falha da restauração. Esta microinfiltração permite a passagem de agentes patogénicos como as bactérias cariogénicas que originam as lesões de cárie secundárias. Por isto e pelos adesivos atuais proporcionarem forças adesivas imediatas bastante elevadas mas que com o tempo vão enfraquecendo, esta tecnologia continua em revolução constante (Liu, et al., 2011; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Spencer, Ye, Misra, Goncalves, & Laurence, 2014).

Todas as resinas compostas por metacrilatos sofrem de contração de polimerização durante o processo. Esta característica para além de afetar negativamente as suas propriedades mecânicas, também testa as forças adesivas. As forças adesivas têm de ser capazes de resistir à contração de polimerização para conservar a interface adesiva. Caso as forças adesivas não sejam suficientes para contrariar a contração, a interface adesivo/substrato é destruída e contribui para a falha da restauração (Perdigão, Swift, Walter, 2013; Ferracane & Hilton, 2015).

Outro fator que contribui para a decadência das forças adesivas ao longo do tempo são as Metaloproteinases da Matriz (MPMs) e as cisteínas catépsinas. Estas são culpadas pela degradação do colagénio da camada híbrida que integra a interface adesivo/composto e assim contribuem para o declínio da longevidade das restaurações. São também capazes de degradar proteínas da matriz extracelular (MEC), fatores de coagulação, lipoproteínas, fatores de crescimento, moléculas quimiostáticas e de adesão celular. As MPMs pertencem a uma família de enzimas proteolíticas presentes em quase todos os tecidos do corpo humano, inclusive na cavidade oral. Estão associadas a várias patologias que envolvem a remodelação tecidual, como o cancro e a artrite, a nível oral é reconhecido o seu papel na patogénese de cáries dentinárias. As MPMs são secretadas como zimogénios pelos odontoblastos, integrando a matriz dentinária e contribuindo para a sua mineralização e organização. A sua atividade proteolítica é ativada por proteases ou por alguns compostos químicos; quando são componentes adesivos e se atinge o pH crítico de 4.5 ou menor, ocorre a ativação destas enzimas com a exposição do seu domínio catalítico capaz de clivar o colagénio (De Munck, et al., 2010; Liu, et al., 2011; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013).

De modo a prevenir a diminuição das forças a longo prazo várias estratégias estão a ser concebidas para combater as suas causas. Após vários estudos a clorexidina (CHX) provou ser capaz de travar eficazmente a ação proteolítica das MPMs e das cisteínas. É atualmente a molécula que apresenta melhores resultados nesta área. As suas propriedades antimicrobianas e substantividade já são bastante reconhecidas na Endodontia e na Periodontologia. Sendo um valioso complemento no tratamento da doença periodontal, onde as MPMs têm um papel importante na degradação do periodonto. A CHX tem a capacidade de se ligar de forma não-específica a ambas as enzimas e inibi-las, ao alterar a sua estrutura tridimensional e retirar os iões cálcio e zinco essenciais para a desempenhar a sua função. Estudos *in vitro* demonstraram que a CHX

a 0,02% é capaz de inibir todas MPMs existentes na dentina; segundo Strobel & Hellwig (2015) deverá ser aplicada associada aos ER como um primer terapêutico, entre o condicionamento ácido e o adesivo, numa solução aquosa. Também tem sido sugerida para integrar a composição do adesivo ou do ácido (Tjäderhane, et al., 2013; Chaussain, et al., 2013; André, et al., 2015; Strobel & Hellwig, 2015).

Com a demanda para melhorar as forças adesivas a longo prazo, surgiram os monómeros funcionais integrados nos sistemas adesivos SE como, por exemplo, o Fenil-P, o 4-MET e o 10-MDP. São um dos seus componentes adesivos mais importantes, melhoram a adesão aos tecidos mineralizados através de ligações químicas. Os grupos carboxílicos/fosfato destes monómeros ligam-se ionicamente ao cálcio presente na HAp, O 10-MDP é um dos mais estudados e o que apresenta a melhor performance. Liga-se ao cálcio do tecido e desenvolve uma ligação estável e duradoura. Como a dentina é o substrato dentário mais difícil para adesão e o potencial de ligação do 10-MDP a esta é bastante forte (Van Meerbeek, et al., 2011; Turp, Sen, Tuncelli, & Özcan, 2013; Yoshihara, et al., 2013).

As técnicas adesivas são a base da maioria dos procedimentos clínicos realizados, como por exemplo: as restaurações diretas e indiretas de lesões de cárie e traumáticas, as facetas estéticas em dentes anteriores, o selamento de sulcos e fissuras com compósito, a adesão dos brackets dos aparelhos ortodônticos e de restaurações cerâmicas, a dessensibilização de raízes expostas, a adesão de fragmentos dentários fraturados, entre outros (Perdigão, Swift, Walter, 2013).

Esta monografia, baseada na literatura atual, tem como objetivo principal relatar o estado da arte relativamente à clorexidina e ao monómero funcional 10-MDP na adesão ao esmalte e à dentina e responder a algumas questões que surgem com o progresso fervoroso na tecnologia adesiva e restauradora, como por exemplo: Será a aplicação de CHX um passo a incluir sempre no protocolo adesivo? Os adesivos com 10-MDP são capazes de conferir restaurações mais duradouras? E de acordo com os dados científicos reunidos permitir ao Médico Dentista estabelecer um protocolo adesivo fácil e com resultados otimizados a curto e a longo prazo.

Para realizar a pesquisa bibliográfica que sustenta esta monografia foram consultadas as seguintes bases de dados eletrónicas: o PubMed como auxiliar na pesquisa de artigos científicos, a *B-On* como motor de busca e alguns livros da Biblioteca do ISCSEM como

material complementar. Devido aos avanços tecnológicos, foram selecionados artigos científicos dos últimos 5 anos e foram aplicadas as seguintes palavras – chave: adesão dentária, clorexidina, monómero 10-MDP, esmalte, dentina.

II. Desenvolvimento

1. Composição e Estrutura do Esmalte e da Dentina

1.1. Esmalte

O esmalte é o tecido mineralizado mais superficial do dente (figura 1), recobre a sua zona mais externa e visível, a coroa anatômica. Protege a dentina e a polpa subjacentes. É o tecido mais duro do corpo humano, confere a dureza e a forma características ao dente (Boushell & Sturdevant, 2013; Fruits, Khajotia, & Nicholson, 2013).

Este tecido varia de espessura de acordo com a sua localização e com o dente em questão. Por exemplo, os molares são os dentes que apresentam a maior espessura de esmalte. Nos bordos incisais e faces oclusais o esmalte atinge a sua espessura máxima, mas vai diminuindo progressivamente até à junção amelocimentária (JAC), a transição entre o esmalte e o cimento (Boushell & Sturdevant, 2013).

O processo de formação do esmalte é denominado de Amelogénese e os ameloblastos são as células responsáveis por ele (Junqueira & Carneiro, 2008; Fruits, Khajotia, & Nicholson, 2013).

Aproximadamente 96% do seu volume é matéria mineral, especialmente hidroxiapatite (HAp) e iões como estrôncio, magnésio, chumbo e fluoreto. O esmalte também contém cerca de 1% de matéria orgânica, da qual cerca de 1 a 4% são proteínas da matriz (amelogeninas e enamelinas) e 3% de água (figura 2) (Junqueira & Carneiro, 2008; Chaussain, et al., 2013).

Histologicamente, o esmalte apresenta colunas alongadas, os prismas de esmalte. Os prismas estão todos interligados pelo esmalte interprismático. O número de prismas é variável de dente para dente, por exemplo os molares superiores atingem os 12 milhões de prismas. Cada prisma estende-se perpendicularmente à JAD (junção amelo-dentinária) e à superfície dentária, exceto na parte cervical da coroa na dentição permanente onde adquirem uma direção apical. A sua largura prismática varia entre 20 a 40nm e o seu comprimento médio é de 160nm (Junqueira & Carneiro, 2008; Boushell & Sturdevant, 2013).

Atualmente, o objetivo da Dentisteria estética e dos seus materiais é mimetizar as características naturais deste tecido, desde a sua textura, cor até à própria translucidez. De modo a tornar a restauração quase impercetível e integrá-la na morfologia. Apesar da preservação do esmalte do paciente ser sempre primordial nesta disciplina da Medicina Dentária (Fruits, Khajotia, & Nicholson, 2013).

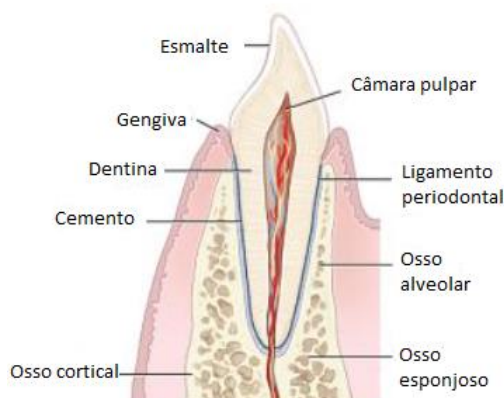


Figura 1 - Corte seccional de um dente e os seus respetivos tecidos.

Adaptado de (Anusavice, Shen, Rawls, Ralph, 2013a).

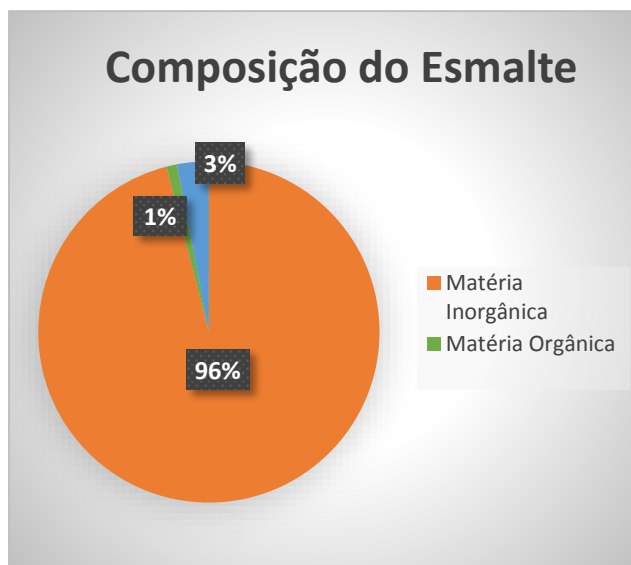


Figura 2- Composição do Esmalte (% volume).

Adaptado de (Perdigão, Swift, & Walter, 2013).

1.2. Dentina

A dentina é o tecido mineralizado que recobre a polpa e fornece suporte ao esmalte (figura 1). Tem uma cor mais amarelada do que o esmalte (Spencer, et al., 2010; Boushell & Sturdevant, 2013).

“A dentina é primariamente composta por pequenos e finos flocos de apatite embebidos numa matriz proteica entrecruzada por fibras de colagénio” (Boushell & Sturdevant, 2013, p. 9).

Cerca de 50% do volume da dentina é composto por matéria mineral, 30% é matéria orgânica e 20% água (figura 3). A matéria orgânica é maioritariamente colagénio do tipo I e proteínas não-colagénicas como glicosaminoglicanos (GAGs), fosfoproteínas, fosfolípidos e proteínas que contêm carboxiglutamato (Junqueira & Carneiro, 2008; Spencer, et al., 2010; Pashley, et al., 2011).

A dentina apresenta uma estrutura tubular. Os túbulos dentinários ligam a câmara pulpar à JAD, têm a configuração de um cone invertido com um diâmetro aproximado de 2.5 μm junto à polpa e de 0.9 μm junto à JAD (figura 4). São mais densos junto à polpa, cerca de 45.000/ mm^2 , enquanto próxima da JAD são cerca de 20.000/ mm^2 , a sua orientação também varia de acordo com a sua localização. O interior do lúmen dos túbulos é ocupado pela *lamina limitans*, uma estrutura orgânica fibrosa que reduz o seu raio funcional. Durante todo ou parte do seu comprimento, os túbulos são percorridos por processos odontoblásticos e pelo fluido dentinário (Perdigão, Swift, Walter, 2013; Tjäderhane, 2015).

De acordo com a sua localização e composição, destacam-se dois tipos de dentina (Boushell & Sturdevant, 2013; Perdigão, Swift, Walter, 2013):

1. **Intertubular:** composta por hidroxiapatite e rica em fibras de colagénio, formando a matriz dentinária;
2. **Peritubular:** localizada em redor dos túbulos e alinhando-os, rica em hidroxiapatite. A sua espessura vai aumentando gradualmente com os anos, ao contrário da intertubular que se mantém estável dimensionalmente.

A dentina intertubular é percorrida por microcanais que permitem a passagem do fluido dentinário e de fibras de colagénio entre túbulos adjacentes, formando assim

anastomoses entre os túbulos. O fluido dentinário tem uma composição “semelhante ao plasma” (Spencer, et al., 2010, p. 3) e o seu movimento deve-se à pressão pulpar constante (Spencer, et al., 2010; Perdigão, Swift, Walter, 2013).

A síntese da dentina é assegurada pela dentinogénese através dos odontoblastos. Inicialmente a matriz orgânica secretada pelos odontoblastos não é mineralizada, chamando-se por isso de pré-dentina. Na pré-dentina os espaços intermoleculares do colagénio estão ligados por moléculas de água, formando um cilindro em seu redor. Quando ocorre a mineralização, as moléculas de água são substituídas progressivamente por cristais de HAp e as fibras de colagénio servem de base para o crescimento destes cristais (Junqueira & Carneiro, 2008; Tjäderhane, et al., 2013).

Também podemos ter três tipos de dentina de acordo com a cronologia da sua formação (Boushell & Sturdevant, 2013; Luuko, Kettunen, Fristad, & Berggreen, 2013):

1. **Primária:** dentina formada durante o desenvolvimento do dente até à sua erupção;
2. **Secundária:** secretada após a erupção, o ritmo da dentinogénese diminui e o trajeto dos túbulos torna-se mais sinuoso. A sua deposição continua durante toda a vida do ser humano. Com o tempo, a dentina tende a ficar esclerótica, isto é mais calcificada e a obliterar os túbulos dentinários;
3. **Terciária:** formada em resposta a uma agressão externa como a cárie. Tem uma estrutura mais desorganizada e o seu objetivo é proteger a polpa de agentes nocivos.

O colagénio é uma proteína constituída por três cadeias polipeptídicas α , organizadas estruturalmente numa tripla hélice. Cada polipéptido possui a repetição do tripleto Gli-X-Y, onde o X ou Y são normalmente resíduos de prolina e o Gli é a glicina; a prolina atribui a rigidez e a estabilidade à molécula. A repetição destes tripletos no interior da molécula confere-lhe a sua estrutura típica. O colagénio tem um centro rígido helicoidal com terminações globulares N e C terminais, os telopéptidos (Quintas & Ascenso, 2008; Tjäderhane, et al., 2013).

Quando as cadeias do colagénio se associam lateralmente entre as triplas hélices formam as fibras que são maioritariamente perpendiculares aos túbulos dentinários na sua maioria (Spencer, et al., 2010).

A morfologia dentinária é heterogênea, variável no interior do dente, com a idade e com a existência ou ausência de doenças e/ou traumas. Estas características são fundamentais para compreender a adesão à dentina e as suas dificuldades (Spencer, et al., 2010; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

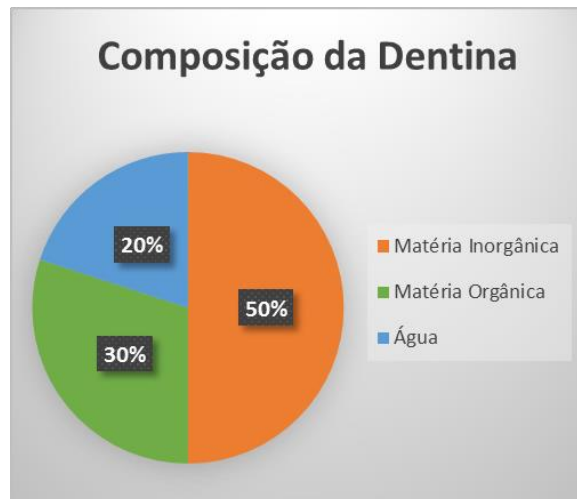


Figura 3 - Composição da dentina (% volume).

Adaptado de (Perdigão, Swift, & Walter, 2013).

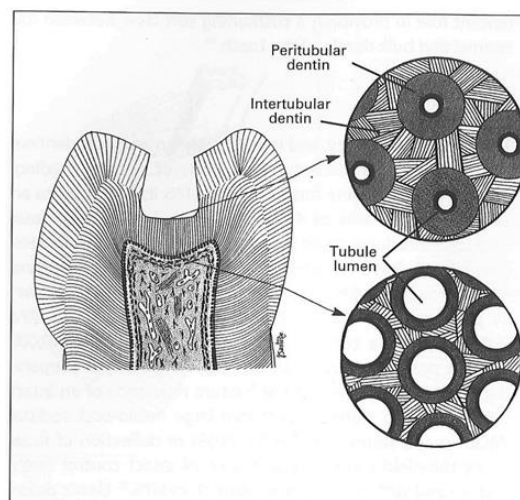


Figura 4 - Estrutura tubular da dentina perto da JAD e da polpa.

Retirado de (Fruits, Khajotia, & Nicholson, 2013).

2. Adesão

“Segundo a American Society for Testing and Materials (especificação D 907) a adesão é “o estado em que duas superfícies se mantêm juntas através de forças interfaciais que podem consistir em forças de valência ou de retenção ou das duas” (Perdigão, Swift, Walter, 2013, p. 114).

A adesão é a união entre dois materiais diferentes, por isso é distinta de coesão e baseia-se em fenómenos físico-químicos (Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013; Anusavice, Shen, Rawls, 2013b).

A união entre o material restaurador e o tecido dentário é conseguida por intermédio dum adesivo, normalmente uma substância fluida, viscosa que solidifica e transfere cargas de uma superfície para a outra (Perdigão, Swift, & Walter, 2013).

Existem quatro mecanismos básicos de adesão (tabela 1), mas na Dentisteria Adesiva estão presentes apenas os três primeiros ou uma combinação dos mesmos (Perdigão, Swift, Walter, 2013).

Mecanismo	Descrição
Adesão Mecânica	Infiltração do adesivo nas irregularidades da superfície do substrato e a formação de <i>resin tags</i> .
Adsorção	Estabelecimento de ligações químicas entre o adesivo e o substrato.
Difusão	Precipitação de substâncias na superfície dentária, às quais os monómeros resinosos se ligam química ou mecanicamente.
Adesão Electroestática	Ocorre na interface dum metal com um polímero. Não ocorre na adesão dentária.

Tabela 1-Mecanismos de adesão dentária.

Adaptado de (Perdigão, Swift, Walter, 2013).

As ligações químicas estabelecidas entre as moléculas do substrato e as do adesivo na adsorção podem ser primárias ou secundárias (tabelas 2 e 3). As primárias são as mais fortes e duráveis (Anusavice, Shen, Rawls, 2013b; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

A formação de ligações primárias depende das estruturas atômicas e da sua tendência para adotar configurações estáveis, a força destas ligações e a sua capacidade de se refazerem após rotura determina as propriedades físicas de um material (Anusavice, Shen, Rawls, 2013b). A retenção mecânica que se estabelece pela fricção entre duas superfícies em contacto não é um verdadeiro mecanismo de adesão, contudo, temos o exemplo da forte adesão ao esmalte resultante do condicionamento com ácido fosfórico (Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

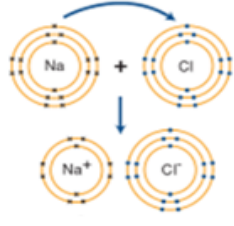
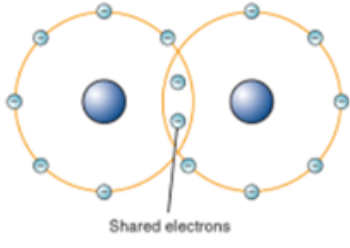
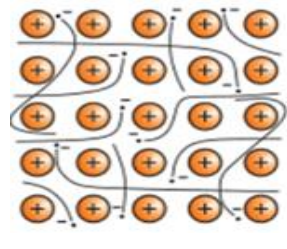
Ligações Primárias	Descrição	Imagem
Iônicas	Transferência de um elétron de um íon para outro. Os íons envolvidos têm cargas opostas.	 Diagrama que ilustra a formação de uma ligação iônica. No topo, um átomo de sódio (Na) com um elétron de valência e um átomo de cloro (Cl) com sete elétrons de valência são mostrados. Uma seta azul indica a transferência do elétron de valência do sódio para o cloro. Abaixo, os íons resultantes, Na ⁺ e Cl ⁻ , são mostrados com suas respectivas configurações eletrônicas.
Covalentes	Partilha de dois elétrons de valência entre átomos adjacentes unidos por ligações covalentes e produzem uma molécula estável e eletricamente neutra.	 Diagrama que ilustra a formação de uma ligação covalente. Dois átomos, representados por núcleos azuis, são mostrados com suas órbitas eletrônicas. Duas setas azuis indicam a partilha de dois elétrons de valência entre os átomos, formando uma ligação covalente. A legenda "Shared electrons" aponta para a região de partilha.
Metálicas	Ocorrem nos metais. Quando os seus elétrons de valência são removidos e formam íons positivos.	 Diagrama que ilustra a formação de uma ligação metálica. Uma rede tridimensional de íons positivos (representados por círculos laranja com "+") é mostrada. Os elétrons de valência são representados por uma nuvem de elétrons (linhas onduladas azuis) que se movem livremente entre os íons.

Tabela 2 -Ligações primárias e as suas características.

Adaptado de (Anusavice, Shen, Rawls, , 2013b).

Ligações Secundárias	Descrição
Pontes de Hidrogénio	<p>Ocorrem entre um átomo de hidrogénio de uma molécula e outro átomo duma molécula diferente.</p> <p>São muito comuns nas ligações intermoleculares da água.</p> <p>São as responsáveis pela estabilização das absorção de água pelos compósitos.</p>
Interações de Van der Waals	<p>Nas moléculas polares, os dipolos, sistemas com duas cargas iguais mas com sinais contrários, surgem pela distribuição desigual de eletrões.</p> <p>Nas moléculas apolares, o movimento aleatório dos eletrões cria dipolos flutuantes. Estes dipolos assim criados têm a capacidade de atrair dipolos semelhantes.</p>

Tabela 3 -Ligações secundárias e as suas características.

Adaptado de (Anusavice, Shen, Rawls, 2013b).

Para uma boa adesão é essencial existir um contacto íntimo entre o adesivo e o substrato, isso depende principalmente da energia e do molhamento. No caso de uma superfície, esta geralmente apresenta maior energia do que o seu interior, sendo por isso mais instável e as suas moléculas tendem a ligar-se a outras para reduzir a sua energia superficial e consequentemente, alcançar uma maior estabilidade. Quanto mais elevada a energia de uma superfície, mais recetiva é a sua ligação a outro material. As práticas clínicas como, por exemplo, a limpeza da superfície dentária com pedra-pomes, o condicionamento ácido do esmalte ou os primers acídicos dos adesivos SE aumentam a energia de superfície e promovem o molhamento do tecido. Quando um adesivo, normalmente um líquido, é aplicado a uma superfície, vai-se difundir através dela e

estabelecer um contacto com ela, isto é o molhamento. O molhamento do substrato pelo adesivo é o primeiro passo para assegurar uma boa adesão, porque permite estabelecer as ligações químicas entre as moléculas. A molhabilidade é a capacidade de um líquido estabelecer contacto com um sólido e é demonstrada pelo **ângulo de contacto** formado entre os dois; quando este ângulo é de 0° temos uma superfície completamente molhada pelo líquido. Caso a superfície esteja contaminada, o molhamento não ocorre regularmente (Anusavice, Shen, Rawls, 2013b; Anusavice, Shen, Rawls, 2013c; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

Uma propriedade intrínseca do adesivo é a sua tensão superficial. É um conceito semelhante ao da energia de superfície, mas mede a energia coesiva na interface, ou seja, as moléculas adesivas com afinidade entre elas mantêm-se unidas em vez de interagirem com a superfície. Se a energia de superfície ou tensão superficial for muito elevada, tendem a não se difundir. A condição ideal é um substrato com elevada energia de superfície e um adesivo com baixa tensão superficial (Anusavice, Shen, Rawls, 2013c; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

A composição de um adesivo determina o molhamento do substrato e quão forte será a sua interação com este. Apesar das ligações secundárias serem mais fracas, há vários exemplos de ligações fortes formadas por estas forças como a adesão ao esmalte após o seu condicionamento com ácido. Neste caso, o adesivo com baixa tensão superficial penetra nas microporosidades superficiais e difunde-se por aí, permitindo o contacto íntimo e a formação de ligações moleculares (Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

As variáveis que influenciam a adesão são (Anusavice, Shen, Rawls, 2013b; Anusavice, Shen, Rawls, 2013c; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013):

- **Energia de superfície do substrato;**
- **Tensão superficial do adesivo;**
- O **molhamento** é essencial para a adesão dentária, mas não promove a sua duração/longevidade. Para se alcançar a adesão, os monómeros têm de penetrar nas microporosidades do esmalte e infiltrar-se na rede de colagénio dentinário. Alguns monómeros acídicos com um grupo fosfato ou carboxilo têm a capacidade adicional de se ligar quimicamente com o cálcio residual;

- **Limpeza do substrato:** o substrato não deverá conter contaminantes, porque poderão afetar o contacto do adesivo com a superfície e criar ligações instáveis. Daí a necessidade de ter um bom isolamento do campo operatório e a sua limpeza (Pedra-pommes, condicionamento ácido). No entanto, podemos ter a *smear-layer*, uma camada de detritos resultante da instrumentação, que poderá ficar ou não depositada na interface adesiva, conforme o protocolo adesivo realizado;
- **Viscosidade do adesivo:** se o adesivo for muito viscoso, não fluirá facilmente e não poderá deslocar ar e/ou moléculas presentes na superfície de modo a criar o contato adequado. Se for demasiado fluído não permanecerá no local no substrato. Requer-se por isso um adesivo com uma viscosidade reduzida, de modo a permitir uma boa fluidez, uma das razões pelas quais os primers e adesivos têm solventes na sua composição;
- **Rugosidade do substrato:** o condicionamento ácido do esmalte torna-o mais rugoso, cria microporosidades e aumenta a energia de superfície que despoleta um maior potencial para interações moleculares com o adesivo, desde que este se espalhe e penetre nas porosidades;
- **Alterações dimensionais resultantes da polimerização:** os adesivos solidificam através da polimerização e sofrem de contração de polimerização, porque há alteração do seu volume. As moléculas que antes interagiam por ligações secundárias agora são permanentemente unidas por forças primárias, diminuindo a sua distância intermolecular. Esta contração pode criar forças que fisicamente deslocam o adesivo do substrato. Isto também acontece nos compósitos, apesar de serem reforçados por partículas de vidro que atenuam a sua contração;
- **Durabilidade do adesivo na interface:** a interface adesivo/substrato deverá ser durável de modo a resistir a forças externas e a biodegradação, se a união falha comprometerá o futuro da restauração;
- **Estabilidade hidrolítica:** o esmalte e a dentina são hidrofílicos, o que poderá levar à contaminação por difusão aquosa, onde a água vai unir-se ao interface adesivo/dente. Devido a isto, o adesivo deverá ser hidrofílico para promover o equilíbrio hidrolítico.

A *smear-layer* é uma camada com uma espessura de 0.5 a 2µm, varia significativamente em tamanho e estrutura de acordo com a técnica de preparação dentária. Resulta da instrumentação do dente com aparelhos rotativos abrasivos e /ou

cortantes. É composta fundamentalmente por colagénio desnaturado e minerais como a HAp. A *smear-layer* cobre a dentina intertubular, penetra no interior dos túbulos e forma prolongamentos, os *smear plugs*. O calor resultante da fricção e a deformação elástica/plástica dos instrumentos ajudam na sua formação, contribuindo para a desnaturação do colagénio que adquire uma consistência gelatinosa. A microporosidade da camada supracitada é permeável ao fluido dentinário, podendo isto contribuir a instabilidade hidrolítica (Spencer, et al., 2010; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013).

Idealmente, o adesivo deverá ser superior em termos de propriedades mecânicas, duradouro durante um longo período de tempo, mantendo sempre uma “ótima reatividade química, reforçando a interface dentina/adesivo contra os ácidos” (Matsui, et al., 2015, p. 232), bem como conservar a estrutura dentária sã, fornecer uma ótima retenção e prevenir a microinfiltração (Anusavice, Shen, Rawls, 2013c).

2.1. Adesão aos tecidos dentários

2.1.1. Adesão ao esmalte

Quando em 1955, Buonocore aplicou ácido ortofosfórico a 85% no esmalte revolucionou a Dentisteria adesiva (Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Perdigão, Swift, Walter, 2013).

O condicionamento ácido do esmalte torna a sua superfície irregular, formando microporosidades e aumenta a sua energia de superfície. Quando um adesivo ou resina fluida é aplicada a esta superfície, penetra no interior do substrato através das microporosidades por ação capilar. Após a polimerização, formam-se prolongamentos resinosos, os *resin tags*, que penetram no interior do esmalte e fornecem retenção micromecânica (figura 5) (Cardoso, et al., 2011; Perdigão, Swift, Walter, 2013).

O condicionamento ácido no esmalte origina três tipos de padrões micromorfológicos de desmineralização (Perdigão, Swift, Walter, 2013):

- **Tipo I:** ocorre a desmineralização do núcleo dos prismas de esmalte;
- **Tipo II:** a periferia dos núcleos é desmineralizada, enquanto os núcleos ficam intactos;
- **Tipo III:** padrão de desmineralização amorfo.

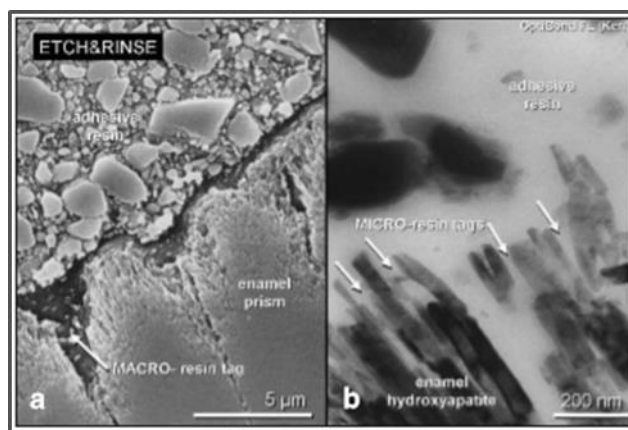


Figura 5 - Interface esmalte/resina.

Retirado de (Van Meerbeek, et al., 2003).

Atualmente a concentração de ácido ortofosfórico varia entre 30 a 40%, sendo 37% a mais comum. Mesmo assim, os estudos demonstraram que com concentrações menores também se obtêm bons resultados adesivos. Este passo clínico é muito técnico-sensível, por isso o seu tempo de aplicação foi cuidadosamente investigado. Com a ajuda da MEV (Microscopia eletrônica de varrimento), foi possível estipular que o tempo de aplicação do ácido deverá ser de 15s, enquanto inicialmente eram 60s; mesmo com os 15s é possível obter uma superfície irregular semelhante. Tanto com 15s como com 60s vários estudos *in vitro* demonstraram ocorrer nanoinfiltração e forças adesivas semelhantes (Perdigão, Swift, Walter, 2013).

2.1.2. Adesão à dentina

Desde o início e até hoje, a adesão à dentina tem-se revelado muito mais problemática do que em relação ao esmalte.

A “adesão à dentina é uma forma de engenharia tecidual, em que o mineral é substituído por monómeros de resina de modo a formar um biocompósito formado por colagénio e resina fotopolimerizada” (Tjäderhane, 2015, p. 14).

Os adesivos podem interagir química, mecanicamente ou de ambas as formas com a dentina. O mecanismo micromecânico é o mais importante para a retenção da resina composta através da infiltração dos monómeros nas microporosidades criadas (Perdigão,

Reis, & Loguercio, 2013; Perdigão, Swift, Walter, 2013; Turp, Sen, Tuncelli, & Özcan, 2013).

Nas primeiras gerações de adesivos, o condicionamento com ácido na dentina não acontecia até Fusayama o propor. Nos ER o ácido ortofosfórico cria um caminho para a infiltração do adesivo, desmineralizando, criando porosidades na rede de colagénio (figura 6). Nos SE, os primers acidulados simultaneamente condicionam e desmineralizam a dentina (Spencer, et al., 2010; Van Meerbeek, et al., 2011; Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012).

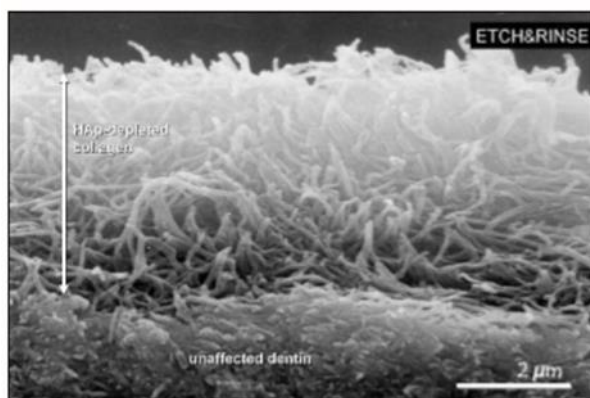


Figura 6 - Dentina após o condicionamento com ácido fosfórico a 35%.

Retirado de (Van Meerbeek, et al., 2003).

Existem várias condicionantes na adesão dentinária como (Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013; Tjäderhane, 2015):

- A **heterogeneidade morfológica fisiológica e patológica**: a dentina é maioritariamente orgânica, todavia a sua estrutura varia conforme a sua localização no interior do dente, com a idade e em situações patológicas. Nas lesões de cárie há a diminuição do seu conteúdo mineral e consequentemente o aumento da sua porosidade, bem como alterações estruturais do colagénio e do conteúdo de proteínas não-colagénicas. A dentina cariada contém o dobro da água da dentina sã e quando são profundas o fluido dentinário também contribui para a sua humidade. As alterações estruturais decorrentes do

processo cariogénico provocam uma redução das suas propriedades mecânicas como a dureza, rigidez, módulo de elasticidade e compressão durante a secagem, tornando a dentina e a camada híbrida mais suscetíveis a falhas coesivas quando sujeitas às forças oclusais;

- A **humidade**: o ambiente hidrofílico próprio da dentina, contrariamente aos monómeros hidrofóbicos do adesivo e da resina não é favorável para a adesão destes materiais. Os primers afastam a água, tornando-a mais favorável para a aplicação destes materiais, idealmente, estes componentes deveriam deslocar toda a água mas tal não é possível, por isto a camada híbrida é formada com espaços. A dentina cariada tem menor conteúdo mineral, por isso o ácido ou os primers acídicos desmineralizam em maior profundidade do que na dentina sã, expondo ainda mais a água residual. Por isto, a camada híbrida tende a ser mais fina e menos permeável, independentemente do sistema adesivo usado. Isto afeta a longevidade da interface resina/dentina e as forças adesivas;
- O **grau de hidratação do colagénio**: para permitir a impregnação dos monómeros as fibras têm de estar hidratadas, caso colapsem não permitem a difusão adequada do adesivo. Esta gestão é particularmente sensível nos sistemas ER durante o condicionamento com ácido;
- **Espessura de dentina após a remoção da lesão cariosa**: as forças adesivas na dentina mais profunda são menores do que na mais superficial;
- O **molhamento do adesivo e a criação de *resin tags***: o adesivo é normalmente um líquido de modo a molhar a superfície dentária dura, permitindo assim estabelecer um contacto adequado;
- O **grau de conversão de polimerização limitado**;
- **Longevidade**: a degradação dos adesivos a longo prazo pode ocorrer devido a absorção de água (hidrólise), lixiviação da resina e outros fenómenos relacionados com a água, bem como por biodegração enzimática e bacteriana. Devido a natureza aquosa da dentina, é que quanto mais hidrofóbicos são os adesivos, mais estáveis serão as ligações adesivas ao longo do tempo, os monómeros com estas características penetram na dentina e ajudam a formar uma camada híbrida mais estável.

2.2. Classificação dos sistemas adesivos

Existem vários critérios para a classificação dos adesivos, todavia a mais utilizada é o do tipo de preparação da *smear-layer* conjugado com o número de passos clínicos e neste trabalho esse será o método aplicado (tabela 4).

Segundo Van Meerbeek et al. (2003) as estratégias adesivas podem ser classificadas em *Etch and Rinse*, *Self etch* e ionómeros de vidro modificados por resina (figura 7).

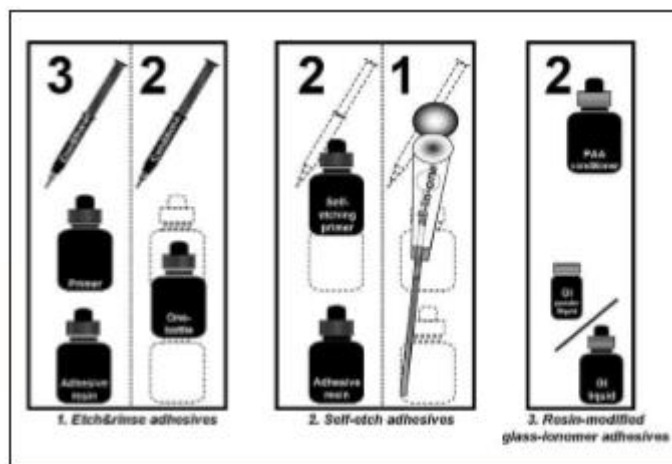


Figura 7- Classificação dos adesivos conforme a técnica e passos clínicos.

Retirado de (Van Meerbeek, 2003).

Um adesivo dentário fornece a adaptação íntima entre o substrato e o material de restauração e o selamento da cavidade resultante da preparação do dente/remoção da lesão. Permite a substituição da matéria mineral perdida por resina composta; compreende a remoção da HAp para criar microporosidades e a infiltração dos monômeros resinosos pelo interior destas, com a posterior polimerização dos monômeros. Resultando na formação de *resin tags*. Esta relação é mais fácil de conquistar no esmalte com o condicionamento com ácido ortofosfórico do que na dentina, devido à sua composição característica. Também podem ocorrer interações químicas com o dente mediadas pelos próprios monômeros adesivos (Anusavice, Shen, Ralph, 2013c; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013).

Critério de Classificação	
Geração	Vai da primeira até à oitava gerações . As gerações refletem a evolução progressiva dos sistemas adesivos, em termos de características e disponibilidade comercial.
Forma de tratamento da <i>smear-layer</i>	<p><i>Etch and Rinse (ER)</i>: Remoção total com o condicionamento ácido e depois lavagem</p> <p><i>Self etch (SE)</i>: Incorporação da <i>smear-layer</i> na camada híbrida.</p> <p>Universais</p>
Número de passos de aplicação/clínicos (Esta classificação é na maioria das vezes utilizada em conjunto com a anterior)	<p>ER de 3 ou 2 passos</p> <p>SE de 2 ou 1 passo</p>

Tabela 4 - Sistemas de classificação dos adesivos.

Adaptado de (Van Meerbeek, et al., 2003; Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012).

2.2.1. Adesivos *Etch and Rinse (ER)*

Os adesivos *Etch and rinse* são ainda hoje são considerados os “*golden standard da adesão dentária*” (Rosa, Piva, & Silva, 2015, p. 2)” (Rosa, Piva, & Silva, 2015).

Estes sistemas podem ainda ser classificados de acordo com o número de passos clínicos necessários para a sua aplicação. Podem ser de três passos, todos os componentes estão separados em diferentes frascos; ou de dois passos que reúnem o primer hidrofílico e o adesivo propriamente dito num só frasco e o ácido à parte. A forma mais simplificada concentrou mais os monómeros hidrofílicos, por isso houve a necessidade de adicionar solventes, como a água, a acetona ou o álcool, para permitir a sua dissolução e diminuir a viscosidade do adesivo. Isto contribuiu para o aparecimento da técnica de *Wet-Bonding* que ajudou a dentina a manter-se hidratada durante o procedimento adesivo (tabela 5) (Spencer, et al., 2010; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Rosa, Piva, & Silva, 2015).

Fundamentalmente, estes sistemas integram três elementos: o ácido, o primer e o adesivo. O conjunto dos dois últimos intitula-se vulgarmente de adesivo (tabela 5) (Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

O ácido é formado por moléculas acídicas que desempenham as seguintes funções (Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013):

- Desmineralização do esmalte e a dentina, causando a exposição dos túbulos dentinários e o aumento da permeabilidade da dentina (figura 8);
- Remoção da *smear* – *layer* e dos *smear plugs* que obstruem os túbulos dentinários.

Normalmente é aplicado em forma de um gel de ácido ortofosfórico, em concentrações que variam entre 30 a 40%. Depois de aplicado é lavado e secado, de modo a que o esmalte fique seco, mas a dentina húmida e sem colapso do colagénio. Este processo de aplicação é denominado de **condicionamento ácido** (Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013; Turp, Sen, Tuncelli, & Özcan, 2013).

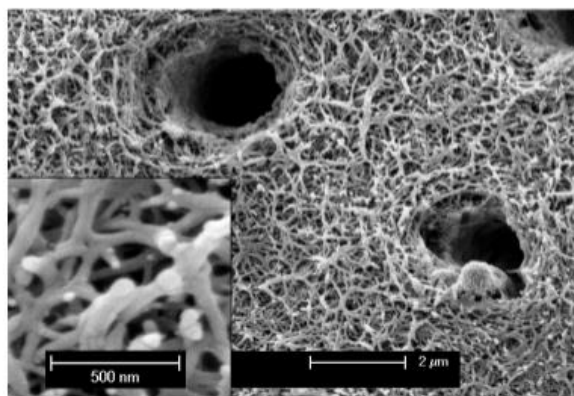


Figura 8 - Exposição dos túbulos dentinários com o condicionamento ácido.

Retirado de (Pashley, et al., 2011).

O pK_a , ou constante de acidez de um ácido, é um dos parâmetros que influenciam a interação destas moléculas com os tecidos mineralizados. O **conceito de Adesão – Descalcificação** (figura 9), esquematiza os mecanismos com que os ácidos interagem com os tecidos compostos por HAp, sendo este o caso do esmalte e da dentina. Numa primeira fase, os ácidos ligam-se ionicamente ao cálcio da HAp, levando à libertação dos

seus íons fosfato (PO_4^{3-}) e hidróxido (OH^-) para a solução, a superfície mantém-se eletricamente neutra. Na segunda fase, a molécula acídica pode seguir dois caminhos (opções 1 ou 2), pode permanecer ligada à superfície, porque a ligação estabelecida é hidroliticamente estável (opção 1) ou “desligar-se” se a ligação não for estável (opção 2), isto depende da estabilidade do sal de cálcio formado. Ou seja, quanto menos solúvel for o sal de cálcio do monômero acídico, mais intensa e estável será a adesão (Van Meerbeek, et al., 2011; Yoshihara, et al., 2013).

No caso do ácido fosfórico (H_3PO_4), a molécula liga-se à HAp e promove a remoção dos íons fosfato e hidróxido desta para a solução. Depois rapidamente quebra a ligação com esta, os seus íons fosfato negativos removem a carga positiva do Cálcio da superfície negativa dos íons fosfato até uma certa profundidade dependendo do tempo de exposição/aplicação. Resultando numa descalcificação profunda, característica do condicionamento com ácido do esmalte nos ER. Como a interação com a HAp não é estável, depressa se liberta/dissocia desta e forma um padrão típico de desmineralização no esmalte e expõe as fibras de colagénio (Van Meerbeek, et al., 2011).

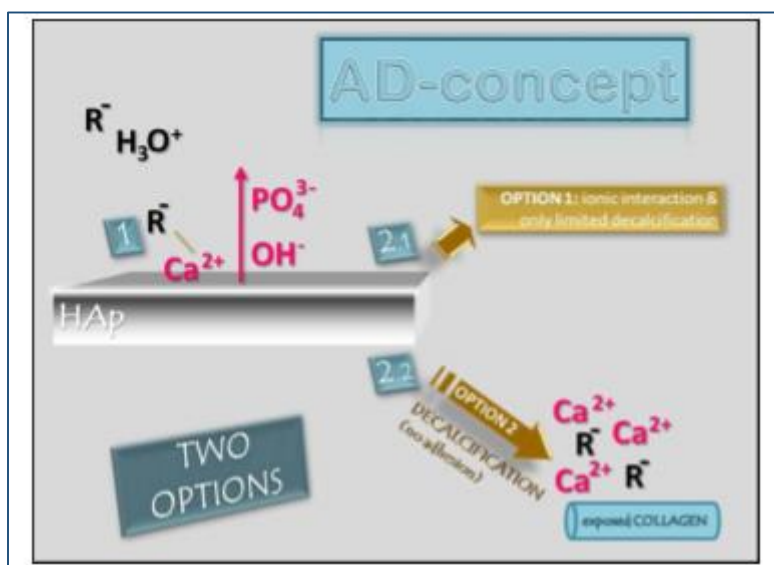


Figura 9 - Esquema ilustrativo do Conceito Adesão – Descalcificação.

Retirado de (Van Meerbeek, et al., 2011).

O primer apresenta as seguintes funções (Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013; Perdigão, Swift, Walter, 2013):

- Tornar a dentina tipicamente hidrofílica mais hidrofóbica ao deslocar/remover a água residual, ficando assim mais propícia para a penetração dos monômeros adesivos hidrofóbicos. Uma vez que clinicamente não é possível secar completamente a dentina;
- Aumentar o molhamento do colagénio e dos espaços entre as suas fibras;
- Aumentar a energia de superfície da dentina.

O primer é constituído por moléculas bifuncionais com características hidrofílicas e hidrofóbicas. Os monómeros hidrofílicos aumentam o molhamento dos tecidos dentários, enquanto os “grupos hidrofóbicos interagem e copolimerizam com o material restaurador (Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013, p. 219)”. O primer penetra na dentina já desmineralizada, preparando-a para o adesivo (Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

Por último, aplica-se o adesivo que vai copolimerizar e ajuda a formar a camada híbrida que irá unir a dentina à restauração (figura 10). Nakabayashi foi o primeiro a relatar a formação desta zona composta por colagénio, adesivo, água residual e cristais de HAp. Idealmente proporciona uma ligação firme entre o adesivo e o substrato (Spencer, et al., 2010; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013).

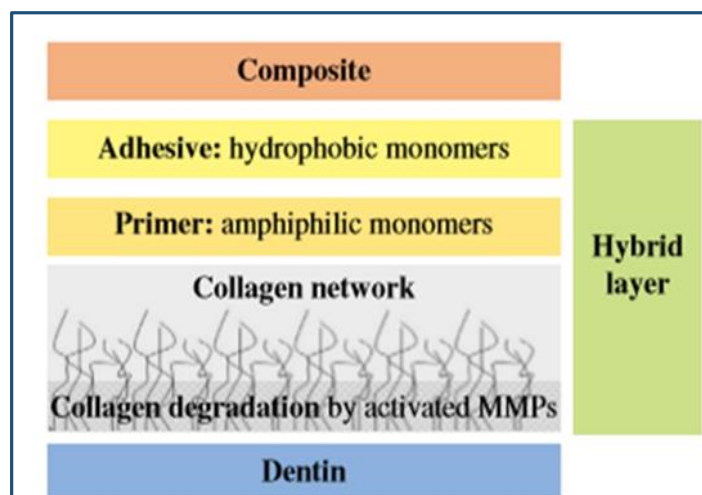


Figura 10 - Composição da camada híbrida.

Retirado de (Strobel & Hellwig, 2015).

A polimerização química dos monómeros é realizada por fotopolimerização com luz azul, que ao ser absorvida pelo fotoiniciador, normalmente a canforoquinona, torna as moléculas capazes de se ligarem e formarem polímeros (Van Meerbeek, et al., 2011; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013).

Os ER ainda são escolha de eleição para o esmalte, garantem a ligação mais eficaz e durável (Turp, Sen, Tuncelli, & Özcan, 2013; Rosa, Piva, & Silva, 2015).

2.2.2. Adesivos *Self Etch* (SE)

Os adesivos *Self etch* podem ser também ser denominados de *nonrising - adhesives* ou *etch and dry*. Podem ser aplicados em dois ou apenas um passo (tabela 5) (Perdigão, Swift, Walter, 2013; Muñoz, et al., 2015).

Estes adesivos foram criados para atenuarem a elevada sensibilidade do condicionamento ácido dos ER, sendo um passo sensível devido à gestão da hidratação do colagénio. Aqui o ácido está incorporado no primer, por isso os SE dispõem de primers acídicos que permitem simultaneamente a desmineralização e a infiltração do adesivo no substrato. As moléculas aciduladas desmineralizam, enquanto os monómeros do primer se infiltram pelo substrato preparando-o para o adesivo. Permitindo assim minimizar as discrepâncias entre as zonas desmineralizadas e as fibras colagénio desprotegidas (tabela 5) (Silva e Souza Junior, Carneiro, Lobato, Silva e Souza, & Góes, 2010; Spencer, et al., 2010; Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013; Muñoz, et al., 2013; Rosa, Piva, & Silva, 2015).

Podem ser classificados de acordo com o seu pH em (Derbanne, Besse, Le Goff, Sadoun, & Pham, 2014; Marchesi, et al., 2014):

- Fortes ($\text{pH} \leq 1$);
- Médios ($1 < \text{pH} > 2$);
- Suaves ($\text{pH} > 2.5$).

O seu pH influencia a profundidade de desmineralização da dentina. Quanto menor o seu pH, maior a sua capacidade de desmineralização em profundidade. Variando de vários micrómetros nos fortes até vários nanómetros nos suaves (figura 11) (Van Meerbeek, et al., 2011; Marchesi, et al., 2014; Wagner, Wendler, Petschelt, Belli, & Lohbauer, 2014).

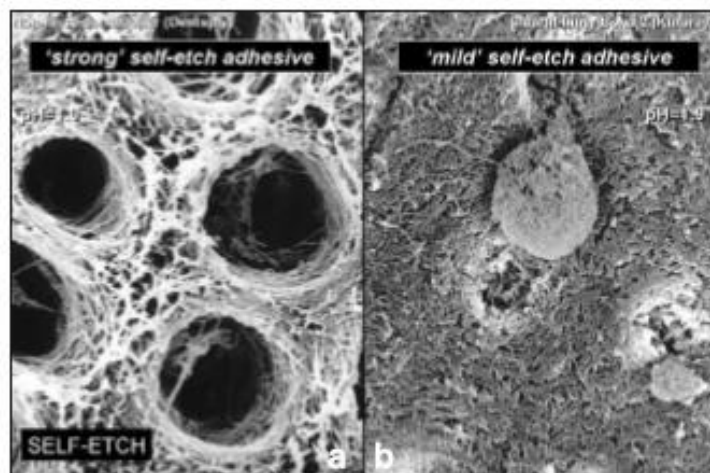


Figura 11 – Imagens de MEV das interfaces dentina/adesiva formadas pelos SE forte (esquerda) e suave (direita).

Retirado de (Van Meerbeek, et al., 2003).

Devido ao seu pH mais elevado, os SE suaves desmineralizam apenas superficial e parcialmente a dentina, deixando cristais de HAP em redor do colagénio, permitindo a sua proteção contra a degradação e “formam uma camada híbrida amorfa” (Turp, Sen, Tuncelli, & Özcan, 2013, p. 227), mais fina do que a dos fortes e ER. Enquanto, os fortes são os únicos capazes de formar verdadeiros *resin tags* na dentina, sendo dificilmente formados com os outros SE e o seu mecanismo de adesão é semelhante aos dos ER (figuras 12 e 13). Nos médios e suaves normalmente o que acontece é que os *smear plugs* são ligeiramente desmineralizados, contribuindo para a infiltração da resina (Van Meerbeek, et al., 2003; Silva e Souza Junior, Carneiro, Lobato, Silva e Souza, & Góes, 2010; Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013).

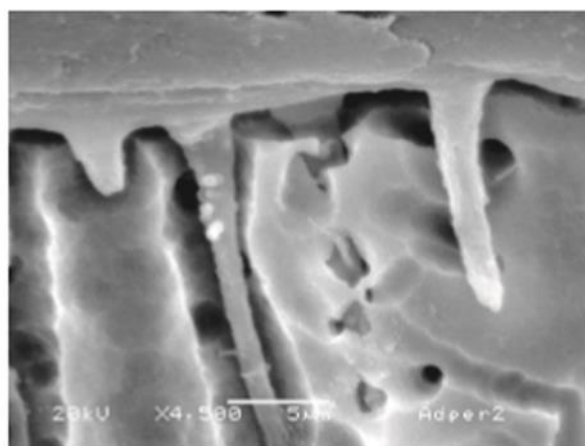


Figura 12 - Resin-tags formados por um adesivo SE forte.

Retirado de (Silva e Souza Junior, Carneiro, Lobato, Silva e Souza, & Góes, 2010).

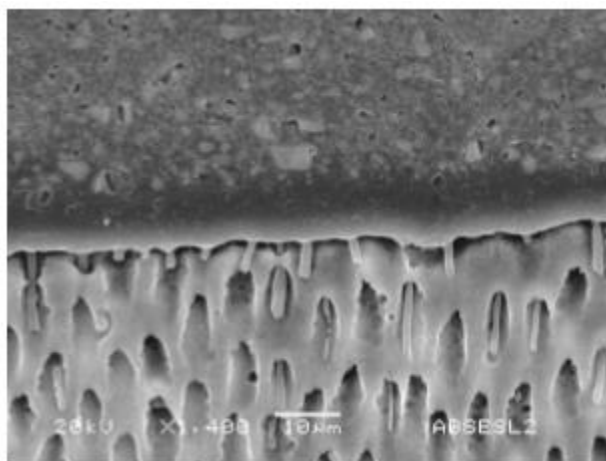


Figura 13 - Resin tags formados por um adesivo suave.

Retirado de (Silva e Souza Junior, Carneiro, Lobato, Silva e Souza, & Góes, 2010).

A composição dos adesivos SE baseia-se em três grupos de monómeros (Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012):

1. **Monómeros adesivos/funcionais:** Moléculas bifuncionais que possuem os seguintes grupos
 - a) Grupos polimerizáveis: que copolimerizam com os outros monómeros adesivos e com a resina composta, por exemplo os metacrilatos;
 - b) Grupo adesivo acídico: condiciona e interage com os tecidos mineralizados;
 - c) Grupo espaçador: de acordo com a sua composição química influenciam a rigidez, a flexibilidade, solubilidade, viscosidade e a capacidade de impregnação da superfície.
2. **Monómeros dimetacrilatos entrecruzados:** aumentam a taxa de polimerização e asseguram a formação do polímero, menos solúvel e com propriedades mecânicas superiores às dos polímeros lineares. Exemplos: bisfenol glicidil metacrilato (bis-GMA) e o trietilenoglicoldimetacrilato (TEGDMA);
3. **Co-monómeros monofuncionais:** exemplo o Hidroxietil Metacrilato (HEMA).

Alguns SE integram monómeros funcionais, tais como o 10-MDP, que possuem um grupo carboxilo ou fosfato capaz de estabelecer ligações químicas com a hidroxiapatite dos tecidos dentários. Esta ligação permite estabilizar a interface adesiva na dentina a longo prazo. Os adesivos de dois passos são compostos por monómeros funcionais, normalmente incluídos no primer e no adesivo. Na sua maioria são moléculas

com grupos hidrofóbicos e hidrofílicos e aumentam as forças adesivas. Os grupos hidrofílicos destes aumentam a absorção de água pelos adesivos, em contato com água, e assim afetam negativamente a interface resina/dentina. O exemplo mais conhecido destes monómeros é o 10-MDP (Yoshihara, et al., 2013; Turp, Sen, Tuncelli, & Özcan, 2013; Marchesi, et al., 2014; Matsui, et al., 2015).

A performance dos SE é condicionada pelo seu pH, composição e monómero funcional presente na solução (Van Meerbeek, et al., 2011; Feitosa, et al., 2014).

A sua simplicidade tornou-os populares na prática clínica, porque necessitam de menos tempo e de menos passos de aplicação; são menos técnico-sensíveis, por isso há a diminuição do risco de iatrogenidade e permitem padronizar a sua aplicação. Mas isto depende do produto em questão. Também têm uma menor incidência de sensibilidade pós-operatória comparativamente aos ER, provavelmente devido à sua menor agressividade, por interagirem superficialmente com a dentina deixando os túbulos parcialmente obstruídos com *smear-layer* no caso dos suaves e pela desmineralização e infiltração simultâneas que reduzem as zonas desmineralizadas não impregnadas pelo adesivo (Silva e Souza Junior, Carneiro, Lobato, Silva e Souza, & Góes, 2010; Van Meerbeek, et al., 2011).

“Em 2004, Tsuchiya *et al.* reportaram pela primeira vez uma nova zona abaixo da camada híbrida formada pelos adesivos self-etch caracterizada por ser resistente às estratégias ácidas e básicas (Matsui, et al., 2015, p. 227)”ou zona ácido-base resistente (ABRZ). A ABRZ é distinta da camada híbrida, parece ajudar na prevenção de cáries secundárias, no selamento marginal e na durabilidade da restauração. Provavelmente esta será a razão para a suposta inibição da cárie pelos SE. A zona supracitada resulta de uma fusão da dentina e da camada híbrida adjacente, criada devido à infiltração dos monómeros adesivos, após a desmineralização. Também se pode formar no esmalte (Li, et al., 2010; Matsui, et al., 2015).

A diferença primordial entre os sistemas ER e os SE é a aplicação de ácido ortofosfórico isolado que depois é lavado e secado, enquanto nos SE têm um primer acidulado que depois é apenas secado. Para além disso, nos ER a *smear-layer* é removida, enquanto nos SE fica retida na camada híbrida (Van Meerbeek, et al., 2003; Pashley, et al., 2011).

A adesão ao esmalte com os SE é difícil, por isso foram desenvolvidos estudos testando a técnica *selective enamel etching*. Esta técnica acrescenta um passo na aplicação destes adesivos, as margens em esmalte da cavidade são condicionadas com ácido como acontece no condicionamento ácido nos ER, enquanto o adesivo SE é aplicado na dentina, onde revela melhores resultados a longo prazo na (Van Meerbeek, et al., 2011).

2.2.3. Adesivos Universais

O último sistema adesivo a aparecer no mercado foi o Universal ou Multi-modo. Surgiram com o objetivo de eliminar as complicações dos adesivos anteriores e tornar a aplicação clínica mais simples e adequada a todas as situações clínicas. Pode ser aplicado nas modalidades ER ou SE (Wagner, Wendler, Petschelt, Belli, & Lohbauer, 2014).

Estes sistemas permitem a aplicação da técnica de *selective enamel etching*, proporcionando as vantagens dos sistemas ER no esmalte, devido ao condicionamento ácido apenas nas margens em esmalte da cavidade e dos sistemas SE na dentina. Adicionalmente permite a ligação química dos cristais de apatite carbonatados remanescentes no substrato. A nível do esmalte, os SE não produzem tantas retenções como com o condicionamento ácido separado, poderá ser por isto que ocorre a descoloração nas margens em esmalte nas restaurações cervicais. Para combater este fenómeno, a *Selective enamel etching* é uma técnica que deverá ser implementada (Marchesi, et al., 2014; Muñoz, et al., 2015).

Muñoz et al. (2013) investigaram as forças adesivas imediatas, a nanoinfiltração e o grau de conversão de três adesivos universais, tanto na estratégia ER como SE. Revelaram que estes eram inferiores pelo menos em um dos parâmetros avaliados comparativamente com o grupo de controlo.

Muñoz et al. (2015) avaliaram as forças adesivas imediatas e após seis de três adesivos universais nas duas modalidades e também a nanoinfiltração. Verificaram que os resultados eram heterogéneos, mas os adesivos com a molécula funcional MDP demonstraram forças mais estáveis e menos nanoinfiltração semelhantes a um SE de dois passos com o mesmo monómero.

Cada vez mais surgem estudos *in vitro* e *in vivo* envolvendo esta estratégia adesiva., porque ainda há necessidade de mais informação acerca destes sistemas.

Sistema	Ácido (A)	Primer (P)	Bond (B)
ER de 3 passos A+P+B	Remove a <i>smear-layer</i> , desmineraliza o esmalte e a dentina Expõe o colagénio e os túbulos dentinários Diminui a energia de superfície da dentina e aumenta a energia de superfície do esmalte	Contém moléculas anfipáticas. Envolve as fibras de colagénio. Restabelece a energia de superfície na dentina para níveis compatíveis com a resina hidrofóbica	Maioritariamente composto por monómeros hidrofóbicos (ex. Bis-GMA) Copolimerizável com as moléculas do primer Penetra e polimeriza no interior entre as fibras de colagénio, servindo de suporte para a camada híbrida
ER de 2 passos A + (PB)	Igual ao ER de 3 passos	Penetra nos túbulos dentinários e forma <i>resin tags</i> A primeira camada aplicada diminui a energia de superfície As outras camadas funcionam como o adesivo de 3 passos, preenchem os espaços entre as fibras de colagénio	
SE de 2 passos AP + B	Condicionamento do esmalte é tipicamente amorfo (tipo III) O primer não remove a <i>smear-layer</i> , integra-a na camada híbrida e expõe cerca de 0.5 a 1µm de colagénio intertubular Alguns SE ligam-se quimicamente a dentina, devido ao monómero funcional Os primers acídicos são chamados de primers SE, preparam o caminho para a resina		O agente adesivo é o mesmo dos ER de 2 passos Os <i>resin tags</i> formados na penetração da resina dentro dos microcanais dos <i>smear plugs</i> cheios de primer
SE de 1 passo	Condicionamento do esmalte (padrão do tipo III) A <i>smear-layer</i> fica retida na camada híbrida Solução aquosa com um monómero fosfatado que desmineraliza e penetra na dentina simultaneamente, formando um precipitado na camada híbrida Forma uma camada adesiva fina, sendo as forças adesivas diminuídas Incompatível com resinas autopolimerizáveis		

Tabela 5- Sistemas adesivos e os seus passos clínicos: caraterísticas e funções.

Adaptado (Perdigão, Swift, Walter, 2013).

3. Problemas atuais na Adesão

3.1. Degradação dos constituintes da camada híbrida

3.1.1. Hidrólise dos polímeros pela absorção de água

A hidrólise é uma reação química promovida pela água clivando as ligações covalentes entre os polímeros através da adição de água por grupos ester (Quintas & Ascenso, 2008; Liu, et al., 2011).

A procura pela simplificação dos sistemas adesivos tornou-os mais hidrofílicos, uma vez que todos os monómeros estão mais concentrados nas misturas com a diminuição dos seus passos de aplicação. De modo a tornar as misturas menos viscosas e para promover o molhamento foram adicionados solventes e monómeros com afinidade pela água e por estes. O adesivo dos ER de 3 passos é desprovido de solventes (Liu, et al., 2011; Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013).

Os solventes podem ser a água, o álcool ou a acetona; os dois últimos são mais voláteis. O tipo de solvente é importante a ter em conta na altura da secagem pelo ar, quanto mais volátil, maior a sua pressão de vapor, por isso menor o tempo para a sua evaporação. Os SE contêm indispensavelmente água para ionizar os seus monómeros acídicos e para permitir a infiltração do adesivo simultaneamente com a desmineralização. A água, no entanto, demora mais tempo a evaporar, por isso é necessário a secagem cuidadosa dos solventes de modo a que não fiquem retidos na interface. O solvente residual é substituído por água, diminui o grau de polimerização dos monómeros e consequentemente as propriedades dos polímeros. No caso de o solvente ser a água, principalmente nos SE, a aplicação ativa do adesivo poderá ajudar a evaporar e a difundir melhor (Silva e Souza Junior, Carneiro, Lobato, Silva e Souza, & Góes, 2010; Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013; Muñoz, et al., 2015).

O HEMA é um monómero bastante hidrofílico encontrado na grande maioria dos adesivos, dissolvido por todos os solventes destes. É um promotor da adesão, aumenta o molhamento, mantém a separação física entre os monómeros hidrofílicos e hidrofóbicos e a diluição dos monómeros. Adesivos com HEMA aumentam a absorção de água, mesmo após a polimerização, deteriorando os polímeros. Atualmente, já existem adesivos pobres em HEMA para melhorar as forças adesivas. O bis-GMA ou o TEGDMA são monómeros hidrofóbicos usados na maioria dos compósitos e adesivos, para possibilitar uma mistura mais equilibrada hidroliticamente, de modo a terem características mais intermédias em

termos de afinidade pela água (Silva e Souza Junior, Carneiro, Lobato, Silva e Souza, & Góes, 2010; Pashley, et al., 2011; Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012; Breschi, Ferracane, Cadenaro, Mazzoni, & Hilton, 2013; Tjäderhane, 2015).

Quanto mais hidrofílico o adesivo, mais absorve água, por isso foi necessário substituir a técnica *air-dried dentin* pelo *Wet bonding*. O *wet bonding* permite a manutenção da hidratação da dentina e a expansão da rede de colagénio, ajudando a difusão dos monómeros e a melhor gestão da hidratação do colagénio, bem como do seu colapso. O *wet bonding* é mais importante quando os solventes são a acetona ou o álcool, pois estes necessitam de ir ao encontro da água para chegarem aos túbulos dentinário. Na dentina seca são incapazes de se infiltrar como acontecia na técnica *air-dried dentin* (Spencer, et al., 2010; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Kuhn, et al., 2015).

A água absorvida vai provocar a insuflação dos polímeros e a sua plastificação, reduzindo significativamente as suas propriedades mecânicas e as forças entre as cadeias. A eluição dos polímeros de baixo peso molecular e residuais aumenta ainda mais a porosidade da camada híbrida, reduzindo as forças adesivas e o seu módulo de elasticidade. A hidrólise é uma das responsáveis pela degradação da supracitada camada e dos seus polímeros, contudo a água é necessária porque mantém o colagénio expandido e permite a infiltração da resina. A humidade em excesso causa a separação física dos monómeros hidrofóbicos e hidrofílicos, o que provoca a infiltração irregular da resina e a criação de vazios nesta interface. Contudo o excesso de água ou de qualquer outro solvente reduz a conversão do monómero. Tudo isto causa a diminuição da durabilidade do interface restauração/dentina, aumento da degradação enzimática do colagénio exposto e a hidrólise do adesivo polimerizado (Pashley, et al., 2011; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Tjäderhane, 2015).

3.1.2. Degradação do colagénio

A degradação do colagénio é resultante da ação enzimática das MPMs e cisteínas catepsinas.

As discrepâncias entre as zonas desmineralizadas e as de penetração do monómero resultam na infiltração incompleta da camada híbrida, principalmente nas zonas da base que contêm colagénio desprotegido e por isso mais suscetível à ação enzimática. A degradação dos polímeros também contribui para a sua exposição e suscetibilidade, uma vez que fica mais desprotegido (Hashimoto, Fujita, Nagano, Ohno, & Endo, 2010;

Spencer, et al., 2010; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Spencer, Ye, Misra, Goncalves, & Laurence, 2014).

A hidrólise dos polímeros e das fibras de colagénio torna a interface mais suscetível a nano e microinfiltração, permitindo a passagem de bactérias cariogénicas e dos seus produtos nocivos, ajudando assim no desenvolvimento de cáries secundárias. As enzimas collagenóticas também fazem parte do processo cariioso (Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013; Spencer, Ye, Misra, Goncalves, & Laurence, 2014).

3.2. As Metaloproteínases

As Metaloproteínases reúnem cerca de 20 tipos enzimas proteolíticas endógenas (figura 14). Estas endopeptidases concentram-se na matriz extracelular da maioria dos tecidos humanos, daí o seu nome de Metaloproteínases da Matriz (MPM). São capazes de degradar quase todos os componentes da matriz extracelular e intervir em processos biológicos e patológicos (Visse & Nagase, 2003; Campos, et al., 2009; Sabatini & Pashley, 2014).

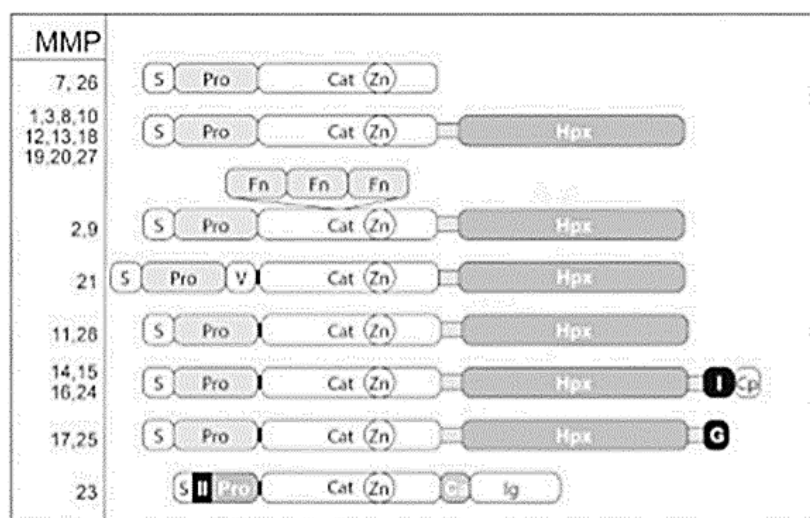


Figura 14- Família e Estrutura das MPMs.

Na dentina existem as MPMs 2, 9, 8, 3, 20 com a seguinte estrutura: **S**: péptido de sinal; **Pro**: Pró-domínio; **Cat**: domínio catalítico; **Zn**: zinco; **Fn**: fibronectina; **Hpx**: hemopexina

Retirado de (Visse & Nagase, 2003).

Em condições fisiológicas a sua ação é regulada ao nível da transcrição génica e por inibidores endógenos, desempenhando um papel importante na remodelação tecidual

através da hidrólise de proteínas como o colagénio e também na embriogénese. A nível oral são produzidas durante a dentinogénese e incorporam a matriz da dentina, mas também no fluido crevicular e saliva. Quando ocorre a desregulação da sua atividade participam na patogénese de doenças como o cancro, nefrite, doenças cardíacas, artrite, fibrose e úlceras. A nível oral são responsáveis por lesões de cárie dentinárias, periodontite, fluorose e erosão dentinária (Visse & Nagase, 2003; Liu, et al., 2011; Osorio, et al., 2011b; Sabatini & Pashley, 2014).

3.2.1. Síntese e Regulação

Durante a dentinogénese, as MPMs são secretadas pelos odontoblastos maioritariamente como pró - enzimas ou zimogénios. São enzimas inativas porque possuem um pró-domínio peptídico com um resíduo de cisteína que estabelece uma ligação com o zinco do seu domínio catalítico, inativando-o (Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Tjäderhane, et al., 2013; Chaussain, et al., 2013; Moon, Weaver, & Brooks, 2010).

Após a mineralização da pré-dentina, estas enzimas ficam retidas na matriz. As MPMs intrínsecas da matriz mineralizada são (tabela 7) (Tjäderhane, et al., 2013; Tjäderhane, 2015):

- MPM- 2 ou gelatinase A;
- MMP-3 ou Estromelisina -1;
- MPM-8 ou Colagenase-2;
- MPM-9 ou Gelatinase B;
- MPM-20 ou Enamelisina.

Estas enzimas referidas participam na organização e mineralização deste tecido, na dentina cariada temos as MPMs – 2,-9 e -8. Todas as MPMs são capazes de degradar vários substratos com uma especificidade variável. No caso das MPMs- 2 e -9 clivam tanto o colagénio em situações fisiológicas como quando está parcialmente degradado. Este último adquire uma consistência gelatinosa por isso as enzimas são apelidadas de gelatinases. A única verdadeira colagenase é a MPM-8 (Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Tjäderhane, et al., 2013; Pashley, et al., 2004; Osorio, et al., 2011a; Chaussain, et al., 2013; Loguercio, et al., 2015).

A ativação do seu domínio catalítico através da quebra da ponte entre o zinco catalítico e a cisteína pode ser realizada por outras MPMs, cisteína catépsinas ou outras proteinases, por agentes químicos como, por exemplo, o 4- amino fenil ácido mercúrico (APMA), o oxigénio reativo ou também por pH baixo (Visse & Nagase, 2003; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Tjäderhane, et al., 2013; Sabatini & Pashley, 2014).

Para além dos domínios já falados, as MPMs contêm outros específicos para o substrato, reconhecimento e interação. Por isso, também podem ser qualificadas de acordo com a sua estrutura molecular. A Hemopexina está acoplada ao domínio catalítico e permite a interação com outras proteínas, contribui para o reconhecimento do substrato, ativação e localização de proteases (figura 14) (Visse & Nagase, 2003; Nagase & Fushimi, 2008; Tjäderhane, et al., 2013).

A sua regulação intrínseca/natural é feita através de Inibidores Teciduais de Metaloproteinases (ITMPs) que se encontram na dentina sã em níveis reduzidos, sendo o balanço entre os inibidores e as enzimas muito importante para a remodelação da matriz extracelular. A degradação da matriz extracelular gradual é necessária para que ocorra reparação e remodelação tecidual. Os inibidores sintéticos ou exógenos das MMPs deverão ter um grupo funcional como o ácido carboxílico capaz de interagir com o ião zinco presente na sua estrutura molecular enzimática. Também são reguladas ao nível da transcrição dos zimógenos (Ricci, Sanabe, de Souza Costa, Pashley, & Hebling, 2010; Osorio R. , et al., 2011b; Chaussain, et al., 2013; Nishitani, Hosaka, Hoshika, Yoshiyama, & Pashley, 2013).

3.2.2. Proteólise do colagénio dentinário

Quando o pH é igual ou menor do que 4.5 ocorre a desmineralização da dentina e consequentemente a exposição e ativação das MPMs. Os mecanismos que permitem a ativação são complexos, para além do mecanismo de troca da cisteína que provoca alterações estruturais, também é necessário a ligação da hemopexina, ao sítio catalítico para permitir a degradação do colagénio (figura 15). Com a desmineralização ocorre a exposição do colagénio e do seu local específico de ligação para as MPMs (Visse & Nagase, 2003; Ricci, Sanabe, de Souza Costa, Pashley, & Hebling, 2010; Osorio, et al., 2011a).

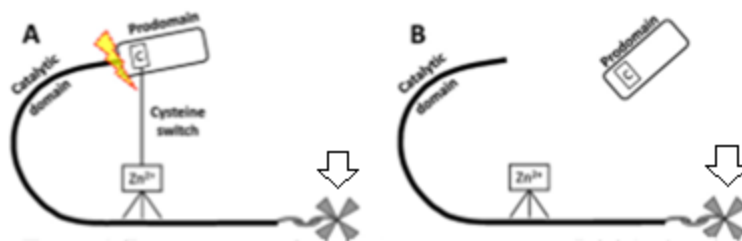


Figura 15 - A) Enzima inativa. B) Enzima Ativa.

As setas indicam a Hemopexina está unida ao domínio catalítico.

Retirado de (Tjäderhane, et al., 2013).

Inicialmente, a acidificação do meio era relacionada com o condicionamento ácido nos ER, mas na realidade o seu pH é tão baixo que desnatura as enzimas em vez de as ativar. Agora os monómeros ácidos incorporados nos adesivos SE e ER são apontados como os principais culpados (Pashley, et al., 2004; Lehmann, et al., 2009; Loguercio, et al., 2015).

A MPM -8 liga-se a um local específico do colagénio, o péptido Glicina-Leucina entre os aminoácidos 775 e 776 degradando-o em fragmentos $\frac{1}{4}$ C-terminal e $\frac{3}{4}$ N-terminal. Os fragmentos resultantes desnaturam e depois são degradados por gelatinases e por outras proteinases teciduais não específicas (Perumal, Antipova, & Orgel, 2008; Nagase & Fushimi, 2008; Tjäderhane, et al., 2013; Van Doren, 2015).

As MPMs -2 e 9 degradam os telopeptídeos do colagénio do tipo I e libertam um segmento C-telopeptídico denominado ICTP. O ICTP tem pelo menos dois telopeptídeos cruzados (cross-linked) e o primeiro aminoácido é a fenilalanina da região rica neste aminoácido (Perumal, Antipova, & Orgel, 2008; Liu, et al., 2011; Tjäderhane, et al., 2013).

3.3. Cisteínas Catepsinas

Cisteínas catepsinas são endopeptidases lisossomais da família da papaína. Participam na proteólise das células vivas e também na degradação da matriz extracelular ao degradarem o colagénio do tipo I e os proteoglicanos. São secretadas como pró-enzimas e autoativadas em pH baixo (Liu, et al., 2011; Nascimento, et al., 2011; Longhi, Cerroni, Condò, Ariano, & Pasquantonio, 2015).

Estão presentes nos odontoblastos, tecidos pulpare, dentina sã e cariada. As Catepsinas B e L clivam os telopéptidos do colagénio (tabelas 6 e 7). A catepsina K cliva a tripla hélice (tabelas 6 e 7) e é regulada pelo sulfato de condroitina, um glicosaminoglicano (GAG) integrante dos proteoglicanos da matriz dentinária (Van Meerbeek, Inokoshi, Braem, Lambrechts, & Vanherle, 1992; Scaffa, et al., 2012; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013).

Catepsinas	Ação
B, L	Clivam as extensões não helicoidais do colagénio
K	Cliva o colagénio ao longo da tripla hélice

Tabela 6 - Catepsinas cisteínas e as suas ações.

Adaptado de (Tjäderhane, et al., 2013).

As catepsinas K e B e as MPMs- 2 e -9 aumentam significativamente na dentina cariada em comparação com a dentina saudável (Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013; Vidal, et al., 2014; Tjäderhane, 2015).

Após vários estudos conclui-se que a degradação enzimática do colagénio da dentina é uma ação conjunta das MPMs e das cisteínas, também nas lesões de cárie dentinárias as duas famílias estão presentes (Vidal, et al., 2014).

Para combater estes problemas é necessário adotar estratégias procedimentais eficazes de modo a aumentar a longevidade das restaurações, tendo sempre em conta a junção da estética e da conservação dos tecidos. A tecnologia adesiva já dispõe de monómeros que permitem melhorar a ligação química entre a HAp dentária e a resina, bem como a Clorexidina que tem sido intensa e eficazmente descrita como inibidora das enzimas responsáveis pela proteólise do colagénio da camada híbrida. Os monómeros estão associados aos SE, enquanto a CHX associada aos ER.

Enzima	Função	Outro nome (de acordo com o substrato/função)	Substrato
MMP-2	Degradação do colagénio	Gelatinase A	Colagénio nativo e parcialmente degradado
MMP-9	Degradação do colagénio	Gelatinase B	Colagénio nativo e parcialmente degradado
MMP-8	Degradação do colagénio tipo I	Colagenase -2	Colagénio tipo I
MMP-3	Degradação de proteoglicanos e outras proteínas não colagénicas	Estromelisina-1	Proteoglicanos e fosfoproteínas
MMP-20	Desconhecida	Enamelisina	Amelogeninas e sialofosfoproteínas da dentina
Catepsina B	Degradação do colagénio		Colagénio
Catepsina K	Degradação do colagénio		Colagénio do tipo I

Tabela 7 - MPMs e Cisteínas presentes na dentina humana.

Adaptado de (Tjäderhane, 2015).

4. Estratégias atuais para melhorar a adesão

4.1. A Clorexidina, a molécula e as suas características

A clorexidina (CHX) é uma molécula com uma estrutura simétrica (figura 16) (Mohammadi & Abbott, 2009; Carrilho, et al., 2010; Varoni, Tarce, Lodi, & Carrassi, 2012):

- Quatro anéis de clorofenil;
- Dois grupos biguanida;
- Ambos ligados por uma cadeia de hexametileno.

Está disponível em três formulações químicas: o diglocunato, o acetato e o hidrocloreto. O diglocunato de CHX é a mais aplicada em Medicina Dentária, solúvel em água (Mohammadi & Abbott, 2009; Varoni, Tarce, Lodi, & Carrassi, 2012).

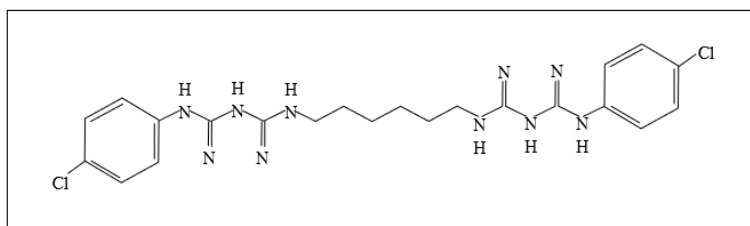


Figura 16 - Estrutura química da clorexidina.

Retirado de (Strobel & Hellwig, 2015).

Devido à sua estrutura, é definida como uma biguanida catiónica. Possui propriedades antimicrobianas com um amplo espectro de ação incluindo bactérias Gram positivas, Gram negativas, fungos e leveduras. De acordo com a sua concentração, pode apresentar dois tipos de ações (Mohammadi & Abbott, 2009; Carrilho, et al., 2010; Sabatini & Pashley, 2014):

1. **Bacteriostática:** em concentrações que variam entre 0.02% - 0.06%, altera o equilíbrio osmótico bacteriano;
2. **Bactericida:** causa a morte celular por citólise, pois aumenta a permeabilidade da parede celular das bactérias, levando à perda do seu conteúdo intracelular. Isto ocorre em concentrações variáveis entre 0.12 % - 0.2%, mais eficazes em cocos Gram positivos.

Uma das suas características é a elevada substantividade aos tecidos orais, propriedade química que lhe permite manter-se ligada a um local ou tecido prolongadamente. Esta propriedade contribui substancialmente para a sua eficácia antimicrobiana. O seu poder antibacteriano provavelmente resulta da conjugação da ação bactericida imediata, seguida por uma ação bacteriostática prolongada (Carrilho, et al., 2010; Varoni, Tarce, Lodi, & Carrassi, 2012; Strobel & Hellwig, 2015).

Como antisséptico oral a CHX já é reconhecida há algumas décadas, por ter uma ação duradoura e um amplo espectro de ação contra as bactérias orais, tendo por isso um “efeito único na inibição da placa bacteriana (Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013, p. 226)”. Para este fim, apresenta como formas comerciais os sprays, os géis, os colutórios e os aerossóis (Cecchin, et al., 2011; Varoni, Tarce, Lodi, & Carrassi, 2012).

Em Medicina Dentária, a CHX é aplicada como um complemento no controlo da placa bacteriana supragengival. A partir do momento em que as MPMs foram associadas à destruição dos tecidos de suporte do dente, passou a ser uma adjuvante no tratamento da doença periodontal, já que estas enzimas também intervêm na destruição dos tecidos

de suporte dentários. Também é usada como irrigante em endodontia (Carrilho, et al., 2010; Kim, et al., 2010; André, et al., 2015).

Em Dentisteria esta substância é importante para manter a integridade da camada híbrida, inibindo as cisteínas e as MPMs, contribuindo assim para a longevidade das restaurações (Sabatini & Pashley, 2014; Montagner, et al., 2015).

4.1.1. Ligação da Clorexidina aos tecidos dentários

Segundo Carilho et al. (2010) a interação específica da CHX com o dente ainda não está completamente definida. Segundo Kim et al (2010) conjugam mecanismos eletrostáticos e pontes de hidrogénio, enquanto Sabatini & Pashley (2014) afirmam que é puramente electroestático.

Em solução aquosa, a CHX é uma base catiónica. Nos tecidos mineralizados interage de forma eletrostática com grupo fosfato da HAp. No caso da dentina desmineralizada, pela qual tem grande afinidade (figura 19), a sua parte catiónica, o grupo amina ionizado, NH_3^+ , interage electrostaticamente com os grupos carboxilo negativos da dentina, hidroxilo, OH^- . Podendo assim estabelecer ligações com os vários constituintes da dentina (Blackburn, et al., 2007; Carrilho, et al., 2010; Kim, et al., 2010; Sabatini & Pashley, 2014).

O condicionamento com ácido aumenta a sua afinidade/ligação e aumenta a energia de superfície no esmalte e na dentina, contribuindo para uma ligação forte adesivo-dentina. Em elevadas concentrações a CHX poderá sobressaturar os seus locais de ligação na dentina e permanecer ligada as fibras de colagénio para posterior deposição. A sua natureza catiónica permite-lhe ligar-se a superfícies com proteínas acídicas e ser libertada em níveis terapêuticos, ou seja, substantividade, permitindo-lhe ficar ativa após a sua aplicação inicial, ir continuamente recarregando através dos iões contidos na saliva, fluidos crevicular e dentinário. A relação entre a concentração da CHX e a sua ligação não é linear, é curvilínea. (Sabatini & Pashley, 2014)

O mecanismo de ligação da CHX é puramente eletrostático, por isso receia-se que possa ser deslocada pela competição com os catiões dos fluidos dentinário ou saliva perdendo o seu efeito inibitório (Sabatini & Pashley, 2014).

4.1.2. Inibição das MPMs e Catepsinas

O objetivo primordial dum inibidor das MPMs é o controlo da progressão das lesões de cárie dentinárias e a eliminação ou o abrandamento da degradação colagénica, tudo isto possibilita o aumento da longevidade das restaurações. Os inibidores exógenos mimetizam a ação dos inibidores teciduais (ITMPs). Para além da CHX como inibidor exógeno, têm sido sugeridos os flavonoides, a galardina, as tetraciclinas, o cloreto de benzalcónio e o EDTA (ácido etileno diaminotetracético) (Chaussain, et al., 2013; Perdigão, Reis, & Loguercio, 2013; Tjäderhane, 2015).

A atividade da maioria dos inibidores exógenos, como o EDTA, baseia-se na quelação do cálcio/zinco, porque estes iões são essenciais para a ação catalítica enzimática. Nas MPMs para ativar o seu domínio catalítico é necessário a ligação do zinco, induzindo alterações estruturais e ativando-o. A CHX liga-se de forma inespecífica às MPMs, alterando a sua estrutura tridimensional, quelando os iões cálcio e zinco, impedindo a ativação do seu local catalítico (figura 17). Contudo, os mecanismos inibitórios exatos ainda não estão completamente desvendados (Kim, et al., 2010; Osorio, et al., 2011b; Chaussain, et al., 2013; Strobel & Hellwig, 2015).

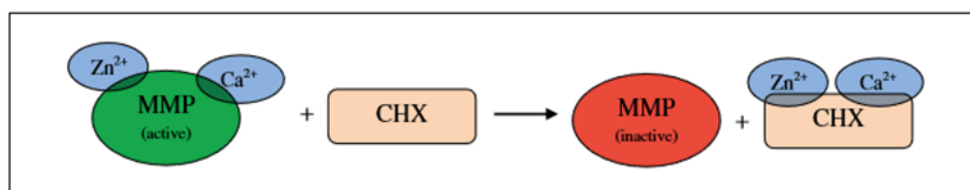


Figura 17- Mecanismo de inibição das MPMs pela CHX.

Retirado de (Strobel & Hellwig, 2015).

Scaffa et al. (2012) investigaram as potencialidades inibitórias da CHX nas cisteínas catepsinas B, K e L. Esta demonstrou comparativamente com um inibidor sintético, o E-64, também inibir as enzimas dependendo da sua concentração (figura 18). A CHX pode interagir electrostaticamente com os resíduos dos aminoácidos dos domínios catalíticos enzimáticos, por isso os subsítios catalíticos S2 e S2' das catepsinas B, K, L estavam ocupados com este inibidor. Contudo, a sua ligação varia de acordo com estrutura própria de cada enzima. A inibição da catepsina B depende do pH, em pH ácido a conformação enzimática esconde o seu sítio catalítico, enquanto a pH neutro ocorre a

exposição do seu sítio ativo; por isto a CHX com pH de 6.7 revelou ser mais eficaz. Uma vez que estas enzimas também parecem ter um papel determinante na degradação da camada híbrida e no desenvolvimento de lesões dentinárias.

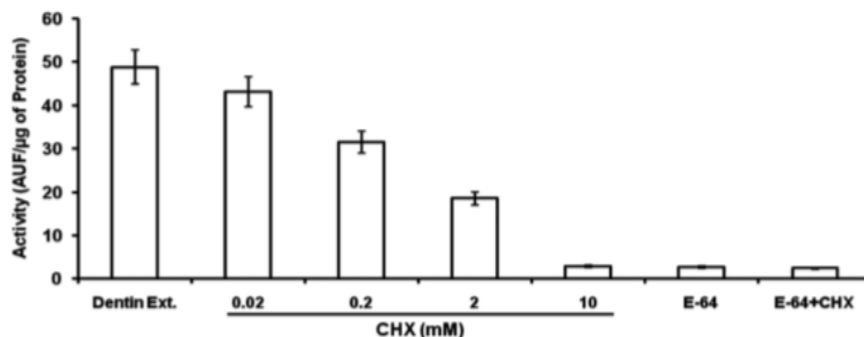


Figura 18 - Inibição da atividade das cisteínas na dentina de acordo com a sua concentração.

Retirado de (Scaffa, et al., 2012).

A CHX tem demonstrado inibir com sucesso a atividade das MPM-2, MPM-8, MPM-9, podendo assim retardar ou até eliminar a degradação do colagénio na camada híbrida e promovendo a estabilidade da interface resina/dentina por mais tempo *in vivo* e *in vitro* (Breschi, et al., 2010; Carrilho, et al., 2010; Liu, et al., 2011; Sabatini & Pashley, 2014; Montagner, et al., 2015).

4.1.3. Aplicação clínica da CHX em Dentisteria Restauradora

A CHX pode ser aplicada clinicamente de três formas (Ricci, Sanabe, de Souza Costa, Pashley, & Hebling, 2010; Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013; Montagner, Sarkis-Onofre, Pereira-Cenci, & Cenci, 2014):

1. Solução tópica aplicada na dentina após o ácido, depois secado sem lavagem. Modo mais usado e estudado.
2. Incorporada no agente responsável pelo condicionamento ácido, como, por exemplo, o gel de ácido ortofosfórico ou o primer SE;
3. Integrada na fórmula do adesivo.

Topicamente, de acordo com as indicações que reúnem maior conformidade, a clorexidina deve ser aplicada na cavidade como um “primer terapêutico” (Strobel & Hellwig, 2015, p. 136), após o condicionamento com ácido e antes da aplicação do primer ou adesivo, sob a forma de uma solução aquosa pura de diglocunato (Sartori, Stolf, Silva,

Lopes, & Carrilho, 2013; Sabatini & Pashley, 2014; Montagner, et al., 2015; Strobel & Hellwig, 2015).

Após o tempo de aplicação adequado, a dentina não deve ser lavada, apenas secada com ar e de seguida aplicado o adesivo. A lavagem pode remover a CHX da dentina, uma vez que é solúvel em água (Kim, et al., 2010; Tjäderhane, et al., 2013).

A CHX a 2% tem-se demonstrado capaz de inibir a atividade proteolítica das MPMs (Thompson, et al., 2012; Strobel & Hellwig, 2015).

O propósito dum estudo de Kim et al. (2010) foi avaliar a afinidade e a capacidade de ligação do diglocunato de CHX à dentina mineralizada e desmineralizada, bem como determinar de que forma a lavagem com água, etanol, HEMA ou com água com cloreto de sódio, NaCl, promoviam a desunião. A CHX demonstrou ter mais afinidade para a dentina desmineralizada (figura 19). Depois de estabelecida a ligação, é relativamente resistente à desunião pelo HEMA, monómero comum dos adesivos, ou etanol, mas a água remove-a facilmente, por isso é que após a sua aplicação a dentina não pode ser lavada, apenas secada gentilmente. Muita da CHX inicialmente aplicada, permanece após a aplicação do adesivo ER e dos seus solventes. Durante a adesão, alguns monómeros de solvente podem deslocar alguma CHX desunida dos túbulos e espaços interfibrilares. No mínimo podem diluir a CHX nestes locais. Ao incorporar a CHX em comonomeros solvatados, estes difundem-se e permitem a inclusão da CHX nestes espaços. Nos ER estes espaços já estão preenchidos por água e como excesso de CHX eles podem saturar a água. A CHX incorporada na resina pode ser mais lenta a difundir-se pelo substrato.

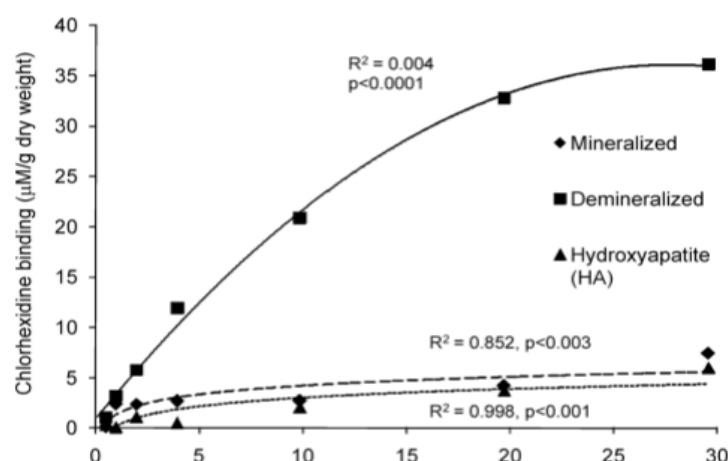


Figura 19 – Afinidade da CHX à dentina mineralizada e desmineralizada.

Adaptado de (Kim, et al., 2010).

A concentração clínica ideal de CHX ainda não está estipulada. De acordo com Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio (2013), a inibição completa das MPMs -2 e -9 ocorre a concentrações tão reduzidas como 0.03% e a atividade colagenótica diminuiu significativamente a 2% comparativamente com amostras não tratadas com CHX. Concentrações de 0.2% a 2.0% em água ou álcool demonstraram promover a durabilidade adesiva, sendo estas as concentrações mais estudadas (Montagner, Sarkis-Onofre, Pereira-Cenci, & Cenci, 2014; Sabatini & Pashley, 2014).

Loguercio et al. (2009) desenvolveram uma investigação para apurar os efeitos de diferentes concentrações e diferentes tempos de aplicação de uma solução aquosa de diglucunato de CHX, após o ácido, com dois adesivos ER. Dividiram o trabalho em duas experiências. A primeira reunia soluções de 0.002%, 0.02%, 0.2%, 2% e 4% aplicadas durante 60s. A segunda englobava concentrações de 0.002% e 2% com tempo de aplicação de 15s e 60s. Nas duas avaliaram a força adesiva imediata e após 6 meses de armazenamento em água e a nanoinfiltração. As conclusões foram as seguintes:

1. As forças adesivas diminuíram bastante e houve mais nanoinfiltração nos grupos de controlo;
2. Após os 6 meses, a qualquer concentração ou tempo de aplicação, as forças adesivas mantinham-se mais estáveis nos grupos experimentais;
3. A concentração mínima de 0.002% durante 15s pareceu suficiente para preservar a interface durante os 6 meses.

Um estudo desenvolvido por Breschi et al. (2010) avaliou o efeito da CHX a 0.2% e a 2% na interface dentina/adesivo criada por um ER de 2 passos após dois anos de envelhecimento. Este confirmou que o adesivo ativava as MPMs na dentina pouco após a sua aplicação e que as MPMs estão diretamente relacionadas com a biodegradação da camada híbrida com o tempo e que a sua inibição poderá ser valiosa para a durabilidade das restaurações a compósito. A CHX, em ambas as concentrações, inibiu a atividade enzimática e usada como primer terapêutico na dentina já condicionada pelo ácido diminuiu significativamente a taxa de decréscimo das forças adesivas durante 2 anos. Os espécimes tratados com CHX demonstraram forças adesivas mais elevadas, maior integridade da camada híbrida e menor nanoinfiltração do que os de controlo.

A incorporação da CHX no adesivo já foi pensada, mas esta demonstra alguns problemas que poderão afetar o material, como a absorção de água e consequente solubilidade, grau de conversão e propriedades mecânicas. Porém, a incorporação desta

nas resinas hidrofóbicas tendo como solvente o álcool já foi reconhecida (Pashley, et al., 2011; Pallan, Furtado Araujo, Cilli, & Prakki, 2012).

Outra forma de aplicação da CHX é a sua integração no ácido. Stanislawczuk et al. (2009) avaliaram o efeito do diglocunato de CHX a 2% integrado no ácido e em solução aquosa nas forças adesivas imediatas e após 6 meses de dois adesivos ER, a nanoinfiltração também foi um dos parâmetros avaliados. Para os dois grupos experimentais não houve uma diminuição significativa das forças adesivas, apesar de no grupo de controlo as forças terem diminuído após o armazenamento em água durante 6 meses. Em relação à nanoinfiltração, logo após o procedimento, as restaurações do grupo de controlo apresentava percentagens mais elevadas de deposição de nitrato de prata em relação aos grupos experimentais com CHX. Após os 6 meses, houve um aumento significativo da deposição de nitrato nos grupos da CHX, todavia continuaram a ser menores do que os de controlo. Por isso, este estudo *in vitro* foi demonstrado que as duas formas de aplicação contribuíam para a preservação da interface adesiva com o tempo, contudo *in vivo* são necessárias investigações pra averiguar a durabilidade para a função a que estão sujeitos. O pH ácido diminui a substantividade da CHX, no entanto quando incluída num gel de 37% de ácido fosfórico demonstrou um comportamento semelhante à solução aquosa.

O efeito da CHX nos SE ainda não está completamente desvendado, apesar de vários estudos já terem sido realizados. Os SE foram capazes de provocar desmineralização suficiente para permitir a degradação enzimática do colagénio e a CHX já provou a sua capacidade inibitória das enzimas e assim ajuda a preservar a camada híbrida e as forças adesivas (Campos, et al., 2009; Zhou, Tan, Chen, Li, & Tan, 2009 ; Osorio, et al., 2011b).

Num estudo de Zhou, Tan, Chen, Li, & Tan (2009) foi incorporada a CHX no primer de um adesivo SE, de modo a avaliar se este agente preservava as forças adesivas após um ano de envelhecimento. Testaram diferentes concentrações, sendo que a concentração mínima de 0.1% demonstrou ser capaz de preservar o adesivo, enquanto as forças adesivas diminuíram em todos os grupos testados.

Mobarak (2011) desenvolveu um estudo *in vitro* para testar o papel da CHX (2% e 5%) na durabilidade de um adesivo SE após dois anos de envelhecimento tanto na dentina afetada como na dentina sã. Concluiu que as forças adesivas imediatas não eram afetadas

pela CHX, porém a longo prazo só a CHX foi capaz de desacelerar a diminuição das forças.

Osorio et al (2011b) avaliaram a eliminação da degradação colagénica pela CHX após diferentes processos de desmineralização da dentina. A dentina foi desmineralizada de 3 formas: com ácido fosfórico a 10%, EDTA e por monómeros SE acídicos. A degradação demonstrou ser maior nos substratos de ácido fosfórico e EDTA do que nos monómeros. O efeito inibitório da Clorexidina durou mais tempo nos SE em comparação com os outros grupos experimentais.

4.1.4. Vantagens e desvantagens da sua aplicação clínica

A CHX é uma inibidora eficaz de proteases que clivam o colagénio da camada híbrida. Tanto *in vitro* como *in vivo* demonstrou reduzir significativamente a biodegradação da camada híbrida, de tal modo que a interface adesivo/dentina é mantida por mais tempo e também a nanoinfiltração é menor. Tudo isto contribui para uma maior durabilidade das restaurações (Loguercio, et al., 2009; Stanislawczuk, et al., 2009; Breschi, et al., 2010).

Dois estudos com dentes permanentes não cariados revelaram que a CHX inibe a degradação da interface adesiva de 12 a 14 meses após a interação adesiva, possivelmente derivado ao facto de ficar restringida à interface adesiva, uma vez que a sua remoção pelo fluido dentinário é mínima, devido aos *resin tags* que obliteram os túbulos dentinários. Os monómeros adesivos que impregnam as fibras de colagénio tratadas com este agente e a camada de adesivo na camada híbrida também ajudam a preservar a CHX aqui (Ricci, Sanabe, de Souza Costa, Pashley, & Hebling, 2010; Cecchin, et al., 2011).

Ricci, Sanabe, de Souza Costa, Pashley & Hebling (2010) avaliaram a estabilidade adesiva de restaurações em compósito *in vivo*, na presença de CHX a 2%, em molares decíduos com cáries dentinárias. A dentina desmineralizada apresenta uma composição diferente da mineralizada como a usada em estudos anteriores. A CHX foi aplicada durante 60s na cavidade entre a aplicação do ácido e do adesivo. Após a exfoliação, os dentes foram imediatamente recolhidos e analisados, sendo divididos de acordo com o seu período de função em boca: até 30 dias, de 1 -5 meses, 10-12 meses e 18-20 meses. Os dentes tratados com CHX demonstraram uma diminuição das forças adesivas só após

10-12 meses de função, enquanto os do grupo de controlo demonstraram logo no período de 1 a 5 meses, ou seja, com a CHX ocorreu um abrandamento na degradação da interface dentina/resina. A nível de forças imediatas este agente não demonstrou qualquer efeito negativo.

Brackett et al. (2009) desenvolveram um estudo *in vivo* com pré-molares hígidos indicados para exodontia por motivos ortodônticos. Estes dentes foram restaurados com um adesivo à base de acetona. O objetivo era desvendar se o ritmo de degradação destes adesivos e o efeito da CHX após 1 ano, altura da extração, era semelhante aos dos adesivos à base de álcool. Foi aplicado diglocunato de CHX a 2% durante 30s, após o ácido e antes do adesivo. Entre os dois grupos de dentes não houve diferenças significativas nas forças adesivas da dentina. Todas as falhas foram adesivas. Não houve qualquer degradação da camada híbrida no grupo tratado com CHX, enquanto o grupo de controlo demonstrou uma degradação significativa do colagénio. Contudo, parece que a degradação da camada híbrida se revelou mais rápida do que a degradação de um adesivo álcool num outro estudo durante o mesmo período.

A adição de outro passo no procedimento adesivo ocupa mais tempo e não contribui para a tão desejada simplificação do protocolo (Loguercio, et al., 2009; Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013).

Mesmo em concentrações reduzidas quando em contacto direto com os tecidos causa alguma citotoxicidade nos odontoblastos, mas este efeito depende da espessura de dentina remanescente e ocorre a uma profundidade reduzida (Scaffa, et al., 2012; Reis, Carrilho, Breschi, & Loguercio, 2013).

Para além de inibidora enzimática a CHX também é reconhecida pelo seu efeito antimicrobiano podendo este também contribuir para inibir a cárie secundária e aumentar a longevidade das restaurações. A sua incorporação num adesivo também poderá ter esta segunda função. André et al. (2015) conceberam um estudo para avaliar a força adesiva à dentina e o efeito antimicrobiano de seis adesivos comerciais contra bactérias anaeróbias estritas e facultativas. Três deles continham agentes antibacterianos e um deles continha CHX, os restantes dois eram versões dos anteriores mas sem estes agentes. Foram usados 66 molares hígidos preparados de acordo com o protocolo estabelecido e foram armazenados em saliva artificial durante uma semana e um ano. No grupo do adesivo que continha CHX, após um ano de armazenamento, não houve alteração das

forças adesivas. Este adesivo e a sua versão sem CHX demonstraram inibir os anaeróbios estritos após 24h. Isto pode indicar que a molécula de CHX fica retida no polímero e não contacta com as bactérias por isso não desenvolve o seu efeito antibacteriano.

Um estudo de Montagner et al. (2015) testou o efeito da CHX a 2% na retenção de restaurações cervicais de origem não cariogénica durante 6 meses. Apesar da sua ação inibitória enzimática, não demonstrou intervir na retenção destas restaurações. Fatores relacionados com o próprio paciente e a lesão estão na origem das dificuldades retentivas destas lesões.

Campos et al. (2009) levaram a cabo um estudo para identificar os efeitos da CHX a 0.2% e 2% nas forças adesivas de um adesivo ER e SE durante 6 meses. Ambas as concentrações demonstraram ser eficazes nos dois sistemas em abrandar a diminuição das forças adesivas com o tempo, mas nos SE a 0.2% não teve este efeito.

A maioria dos estudos com este agente foi realizada na dentina, todavia é importante saber o seu papel na adesão ao esmalte. A maioria dos estudos desenvolvidos foram no campo da ortodontia, com aplicação da CHX como pré-tratamento antes do protocolo adesivo. Mas antes ou após o condicionamento com ácido no esmalte, não revelou afetar as forças adesivas de forma negativa. Quando aplicada sob a forma de verniz, no entanto poderá afetar negativamente, por isso os remanescentes devem ser limpos (Damon, Bishara, Olsen, & Jakobsen, 1997; Bishara, Vonwald, Zamtua, & Damon, 1998; Frey, Yetkiner, Stawarczyk, Attin, & Attin, 2012).

Segundo uma revisão sistemática e meta-análise de Montagner, Sarkis-Onofre, Pereira-Cenci, Cenci (2014) de estudos *in vitro*:

- As concentrações mais estudadas são de 0.2% e 2%.
- As forças adesivas em amostras envelhecidas tratadas com ambas as concentrações eram maiores do que as do grupo de controlo.
- Após 12 meses, esta tendência não se mantém por longos períodos.
- As forças adesivas imediatas não são afetadas pela CHX a 2% são semelhantes ao grupo de controlo.
- Após o envelhecimento ambas as concentrações demonstraram resultados positivos.
- O efeito inibitório da CHX parece ser dose-dependente, apesar das concentrações mais baixas continuarem a demonstrar a inibição das enzimas.

Tjäderhane (2015) relatou um estudo que envolveu 25 artigos que incluíam sistemas ER e SE. Estabeleceu-se a percentagem da redução das forças adesivas por mês entre as amostras tratadas com CHX e as amostras de controlo (figura 20). A redução das forças foi superior nos grupos de controlo.

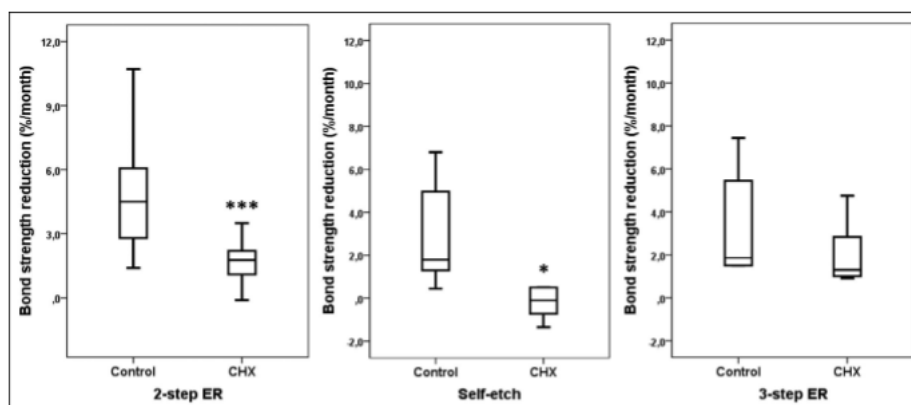


Figura 20 - Gráficos das forças adesivas em amostras tratadas com CHX e de controlo em diferentes sistemas adesivos.

Retirado de (Tjäderhane, 2015).

4.2. O Monómero Funcional 10- Metacriloxidildihidrogeno fosfato

Atualmente, os adesivos SE possuem um ou dois monómeros funcionais específicos que proporcionam a interação química com a HAp dos tecidos. Normalmente, estas moléculas são esteres acídicos, provenientes de uma reação de um álcool bivalente com um ácido metacrílico e derivados do ácido fosfórico/ carboxílico. Destes monómeros os mais conhecidos são (Inoue, et al., 2005; Van Meerbeek, et al., 2011; Turp, Sen, Tuncelli, & Özcan, 2013; Yoshihara, et al., 2013):

- 10-MDP (10- Metacriloxidildihidrogeno fosfato);
- 4-MET (4-Metacriloxietil trimelítico);
- Fenil-P (2-metacriloxietil fenil hidrogeno fosfato).

O 10-MDP é composto quimicamente por (figura 21) (Yoshihara, et al., 2013; Derbanne, Besse, Le Goff, Sadoun, & Pham, 2014; Matsui, et al., 2015):

- Um grupo funcional de ácido fosfórico com grande afinidade para a hidroxiapatite;
- Um grupo de metacrilato polimerizável;
- Uma cadeia hidrofóbica de 10 carbonos ou grupos decil que une os dois grupos. Os carbonos funcionam como espaçadores, separando os outros

compostos ativos. O último carbono influencia a flexibilidade, a solubilidade, a molhabilidade e o balanço hidrofóbico-hidrofílico molecular. O papel dos espaçadores na performance dos adesivos ainda não está desvendado.

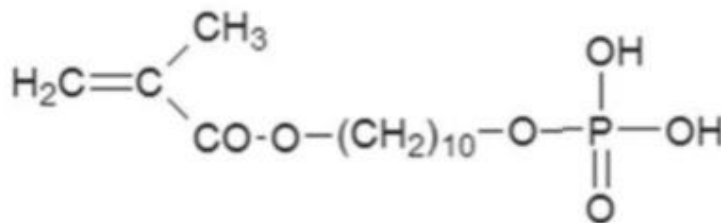


Figura 21 - Estrutura química do 10-MDP.

Retirado de (Matsui, et al., 2015).

Esta molécula foi desenvolvida pela Kuraray Noritake Dental, Tóquio, Japão como sendo uma evolução do monómero Fenil-P. Primeiro foi integrada no cimento PANAVIA® e só depois foi introduzido num dos seus adesivos. Após o término da sua patente, vários fabricantes lançaram adesivos com o 10-MDP (“MDP Monomer, 2015”; Yoshihara, et al., 2013).

4.2.1. Ligação do 10-MDP à Hidroxiapatite

“O MDP tem sido classificado como o monómero mais promissor para a ligação química à hidroxiapatite do esmalte ou da dentina” (Matsui, et al., 2015, p. 232). Dos monómeros funcionais apresentados em cima, o 10-MDP é o que tem ligação química mais estável e forte (Inoue, et al., 2005; Van Meerbeek, et al., 2011; Yoshida, et al., 2012b; Yoshihara, et al., 2013).

A ligação deste monómero ácido baseia-se no conceito Adesão-Descalcificação, mas tem algumas particularidades (figuras 9 e 24a) (Pallan, Furtado Araujo, Cilli, & Prakki, 2012; Nishitani, Hosaka, Hoshika, Yoshiyama, & Pashley, 2013; Pallan, Furtado Araujo, Cilli, & Prakki, 2012):

1. O grupo fosfato do MDP liga-se ionicamente ao cálcio presente na HAp, levando à libertação dos iões cálcio e fosfato tal como o ácido dos ER (fase 1).
2. Esta desmineralização contribui para a formação de sais de cálcio-monómero que se organizam numa estrutura em nanocamadas. Cada camada é formada por duas moléculas de MDP nas extremidades e no centro está o sal de cálcio. Os grupos hidrogeno-fosfato do monómero estão virados para fora desta

associação, enquanto os metacrilatos estão na direção dos sais. Alguns destes monómeros permanecem ligados à HAp;

3. Os dois passos anteriores ocorrem rapidamente, só mais tarde ocorre a deposição limitada de fosfato de cálcio dihidratado ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$) ou DCPD, resultante da interação do cálcio e fosfato libertados e facilmente dissolvido pela água ou pelo etanol. Forma-se o DCPD inicialmente em pH menor do que 4.0, o DCPD é mais estável do que a HAp. A seguir a dissolução da HAp, o pH sobe, e assim o DCPD torna-se menos estável do que a HAp.

Para além do que já foi referido, esta interação química também respeita outro princípio do conceito de Adesão – Descalcificação, quanto menos solúvel o sal de cálcio resultante do monómero ácido, mais intensa e hidroliticamente estável será a adesão molecular. Para a ligação se manter a longo prazo, o sal do monómero tem de preceder ou exceder o DCPD formado, devido à competição entre os dois. Para além disto, as nanocamadas também poderão colaborar para a estabilidade em meio aquoso (Yoshihara, et al., 2013; Matsui, et al., 2015; Loguercio, et al., 2015).

Num estudo com três monómeros fosfonatados experimentais da Ivoclar– Vivadente (Schaan, Liechtensteinsen) com estruturas químicas semelhantes: HAEPAA ou 2-[4- (dihidroxifosforil)-2-oxabutil] acrilato, EAEPAA ou etil 2-[4- (dihidroxifosforil) -2-oxabutil] acrilato, MAEPAA ou 2,4,6 trimetilfenil 2-[4- (dihidroxifosforil)-2- oxabutil] acrilato. Foram testados e comparados com o 10-MDP para aferir acerca da sua interação química com a dentina (figura 22). A sua força adesiva é inversamente proporcional ao grau de dissolução do seu sal de acordo com o conceito Adesão-Descalcificação. Estas variações na estrutura química molecular contribuem para uma melhor perceção dos mecanismos adesivos envolvidos e constatar que a performance dos SE depende claramente da ligação química estabelecida pelo seu monómero funcional e da sua afinidade para o cálcio (Van Landuyt, et al., 2008 ; Van Meerbeek, et al., 2011).

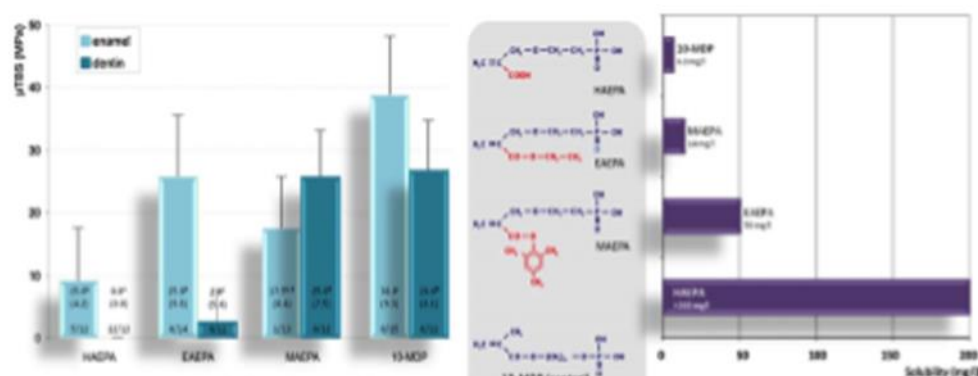


Figura 22 -Gráficos das forças adesivas (esquerda) e da espectrometria de absorção (direita) dos monómeros experimentais e do 10-MDP.

Retirado de (Van Meerbeek, et al., 2011).

4.2.2. Vantagens e Desvantagens na adesão dentária

Dos três monómeros funcionais já citados, o 10-MDP é o que proporciona uma ligação química mais estável e num curto período de tempo à HAp. Isto é corroborado pela deposição rápida do seu sal de cálcio pouco solúvel em água e pela formação da nano-estrutura altamente hidrofóbica, por isto pensa-se que esta contribui para a estabilidade hidrolítica da interface (Van Meerbeek, et al., 2011; Yoshida, et al., 2012b; Yoshihara, et al., 2013).

Estudos clínicos e laboratoriais divulgaram que este monómero estabelece uma ligação iônica não só estável mas também duradoura. Sendo mesmo considerado o “gold - standard dos monómeros funcionais” (Feitosa, et al., 2014, p. 360), proporcionando uma performance adesiva com forças mecânicas mais elevadas (Cardoso, et al., 2011; Yoshida, et al., 2012a; Feitosa, et al., 2014; Muñoz, et al., 2015).

Um estudo *in vitro* reuniu três adesivos SE diferentes, cada um com um monómero funcional específico: o 10-MDP, o fenil-P e o 4-MET. O MDP foi o que apresentou a ligação mais intensa e com menor redução das forças adesivas a longo prazo (figura 23) (Inoue, et al., 2005).

	Mega Bond	Unifil Bond	Liner Bond II
0	40.8 (7.9) ^a [12]	37.9 (5.9) ^b [12]	44.7 (13.2) ^d [17]
10,000	43.3 (9.2) ^a [14]	35.9 (10.4) ^b [15]	39.0 (16.1) ^{d,f} [12]
20,000	42.8 (10.7) ^a [15]	40.6 (10.8) ^b [14]	33.8 (9.2) ^{d,g} [15]
30,000	43.7 (13.9) ^a [15]	35.9 (8.9) ^b [15]	32.2 (10.2) ^{e,f,g} [13]
50,000	40.2 (7.4) ^a [14]	40.0 (15.5) ^b [12]	31.0 (10.9) ^{e,f,g} [12]
100,000	35.3 (7.5) ^a [11]	22.5 (7.7) ^c [14]	23.2 (7.6) ^{a,g} [14]

Values are expressed as mean (SD) [number of specimens] in MPa. For each adhesive, values with the same superscript are not statistically significantly different ($p > 0.05$, Tukey-Kramer test).

Figura 23 - Forças adesivas dos três adesivos usados no estudo, o assinalado contém MDP.

Retirado de (Inoue, et al., 2005).

No esmalte esta interação química também parece benéfica a longo e a curto prazo. Aqui o MDP também se liga ao cálcio dos cristais de HAp deste tecido, mas apesar deste ser maioritariamente composto por matéria mineral, o monómero funcional interage com maior intensidade e profundidade na dentina. Provavelmente porque monómero incorporado no adesivo, quando é aplicado desioniza através da água da dentina permitindo-lhe uma interação maior com este tecido. Apesar disto, um estudo *in vitro* de Li et al. (2010) assegurou que a ABRZ também era formada no esmalte (Li, et al., 2010; Takai, et al., 2012; Moosavi, Hariri, Sadr, Thitthaweerat, & Tagami, 2013; Loguercio, et al., 2015; Matsui, et al., 2015).

Esta molécula com características anfipáticas contribui para a elevada hidrofiliabilidade destes adesivos. Mesmo após a polimerização do adesivo, pode ocorrer a absorção de água através da camada híbrida que irá inchar e plastificar os polímeros, enfraquecendo a sua estrutura tridimensional e as suas propriedades mecânicas como a rigidez. Consequentemente há a redução das forças adesivas e a degradação da interface resina/dentina a longo prazo (Ito, Hoshino, Iijima, Tsukamoto, & Pashley, 2010; Cardoso, et al., 2011; Matsui, et al., 2015).

O HEMA atua como um impulsionador da adesão ao aumentar o molhamento e as forças adesivas, sendo bastante hidrofílico contribui para a hidrólise do polímero. É monómero comumente encontrado nas fórmulas adesivas, por ser facilmente dissolvido em todos os solventes. Nos SE não ocorre qualquer tipo de lavagem após a sua utilização, por isso o HEMA permanece na interface, ligando-se através do grupo hidroxilo à HAp e interferindo com o vínculo do MDP a esta. Tal como comprovado *in vitro* por Yoshida et al. (2012b), o HEMA reduz a formação do sal de Ca-MDP e consequentemente afeta a

nanoestrutura, porque diminui, provavelmente devido à sua hidrofiliçidade, o grau de desmineralização da HAp pelo monômero funcional (figura 24b). A ligação deste agente com a HAp não é forte, sendo por isso facilmente rompida por lavagem. Apesar de não inibir por completo a ação do monômero funcional, é importante recordar que os SE de um passo têm todos os componentes concentrados numa só solução, enquanto o primer separado tem maior concentração de 10-MDP e daí derivará um maior potencial de ligação (Brackett, Dib, Franco, Estrada, & Brackett, 2010; Silva e Souza Junior, Carneiro, Lobato, Silva e Souza, & Góes, 2010; Coelho, Canta, Martins, Oliveira, & Marques, 2012; Yoshida, et al., 2012b).

O zinco é necessário para a atividade catalítica das enzimas que degradam o colagénio da camada híbrida, mas também quando em elevadas concentrações poderá reduzir a sua atividade. Por isso, tem sido adicionado a alguns adesivos. Um estudo desenvolvido por Feitosa et al. (2014) avaliou o efeito do zinco na ligação do 10-MDP à HAp, bem como as forças adesivas e a nanoinfiltração. Estes descobriram que elevadas concentrações deste ião poderiam comprometer a sua ligação química, uma vez que se formavam principalmente sais de zinco em vez dos sais de MDP-Ca, também houve uma diminuição das forças adesivas e aumento da nanoinfiltração (Osorio, et al., 2011a; Feitosa, et al., 2014).

Um estudo *in vivo* de Brackett, Dib, Estrada, & Brackett (2010) comparou a performance de dois adesivos SE da mesma marca, ambos com MDP, sendo um de dois passos e o segundo simplificado em restaurações de Classe V de origem não cariogénica durante dois anos. Não houve diferenças significativas entre os dois em termos de retenção, mas os autores consideraram que as indicações do fabricante deveriam ser mais específicas para estas lesões, principalmente em termos de secagem com ar para remover o solvente.

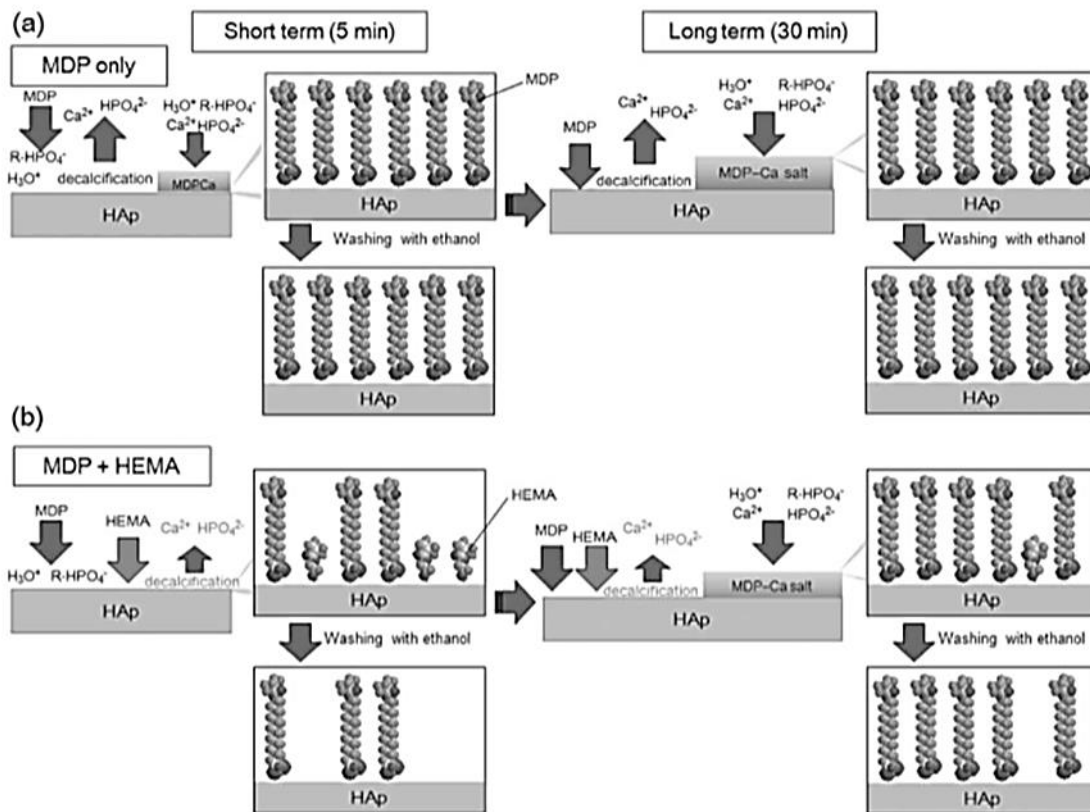


Figura 24 – (a) Interação do 10-MDP com a HAp. (b) Interação deste monómero com o HEMA.

Retirado de (Yoshida, et al., 2012b).

A zircônia é uma cerâmica cada vez mais usada, principalmente na Prótese e nos aparelhos ortodônticos, devido à sua biocompatibilidade, estética e propriedades mecânicas. Apesar de ser um verdadeiro desafio em termos de adesão, devido à sua microestrutura característica, de modo a ultrapassar isto foram desenvolvidos vários mecanismos, principalmente para aumentar a sua rugosidade e para melhorar as propriedades dos adesivos e cimentos. A inclusão do 10-MDP nestes materiais foi um deles, sendo importante lembrar que este foi primeiramente introduzido num cimento (Magne, Paranhos, & Jr Burnett, 2010; Casucci, et al., 2011; Manso, et al., 2011; Amaral, Belli, Valandro, Petschelt, & Lohbauer, 2014).

O MDP liga-se quimicamente através do seu grupo fosfato ao óxido de zircónia presente na superfície da cerâmica (Oyagüe, et al., 2009).

Oyagüe et al. (2009) avaliaram as forças adesivas, imediatas e após seis meses de armazenamento em água, de cimentos resinosos na adesão à zircónia pré-tratada de várias formas. Destes cimentos, os que continham este monómero, demonstraram ser capazes

de cimentar a cerâmica, contudo após os 6 meses o grupo tratado com sílica não demonstrou uma variação significativa das forças enquanto nas cerâmicas sem pré-tratamento e jateada com areia houve uma diminuição acentuada destas.

Amaral, Belli, Valandro, Petschelt, & Lohbauer (2014) investigaram o papel de alguns primers e adesivos universais na adesão à zircônia. Tanto os adesivos como os primers com MDP revelaram melhores forças adesivas, mas continua a ser necessário o tratamento prévio da cerâmica com sílica e silano permitindo uma maior otimização das forças. Por isto mesmo os cimentos com MDP também são uma opção igualmente válida para estas restaurações (Casucci, et al., 2011; Manso, et al., 2011).

Um estudo de Turp, Sen, Tuncelli, Özcan (2013) analisaram a performance de dois cimentos resinosos com 10-MDP na dentina profunda de acordo com as técnicas ER e SE. Concluíram que estes cimentos podem beneficiar do condicionamento ácido, principalmente em restaurações extensas com a maioria das paredes em dentina como por exemplo overlays, porque nestes grupos de teste as forças adesivas foram superiores aos cimentos aplicados na modalidade SE. Isto é importante porque um estudo anterior de Mazzitelli et al. (2008) alertou para a diminuição da adesão do monómero com o aumento da profundidade.

4.3. A combinação da Clorexidina e do 10-MDP

Hirashi, Yiu, King & Tay (2010) revelaram os resultados de um estudo em que testaram as forças adesivas dum cimento com MDP com a adição de CHX a 1% e a 2% num primer SE. A CHX a 2% prejudicou as forças adesivas, enquanto os grupos de controlo e de CHX a 1% não demonstraram diferenças significativas. A maior concentração de CHX, aumentou o efeito antimicrobiano, apesar de este continuar a existir na concentração menor. Para além disto, alertaram de no caso da concentração de 2%, o facto de a CHX dissociada liberta iões positivos que poderão ligar-se aos iões fosfato do monómero dissociado. Isto poderá diminuir a disponibilidade dos grupos fosfato para formarem sais de cálcio-monómero, diminuindo a potencialidade das ligações à dentina e por isso este grupo demonstrou forças adesivas mais reduzidas.

Guanabara Araújo et al (2014) realizaram um estudo *in vivo* em lesões cervicais não cariosas, de modo a avaliar a performance de dois adesivos SE, incluindo a CHX no seu primer. Após dois anos, estes adesivos não demonstraram nenhuma vantagem com esta adição, o adesivo com 10-MDP demonstrou melhores resultados em termos de retenção.

Um outro estudo de Hameed et al. (2015) averiguou a ocorrência de microinfiltração em restaurações com adesivos SE pré-tratadas com CHX. Os grupos que incluíam o adesivo com MDP com e sem CHX demonstraram menor microinfiltração.

III. Conclusão

A adesão dentária é um mecanismo complexo que envolve fenômenos físicos e químicos. A adesão ao esmalte revelou-se mais fácil que à dentina ainda reúne alguns obstáculos.

Os sistemas adesivos foram um ponto de viragem na Dentisteria restauradora, aliados aos materiais facilitaram a conquista de restaurações cada vez mais biomiméticas.

Algumas características do adesivo são importantes para atingir uma boa adesão, como, por exemplo, o molhamento, o equilíbrio eletrolítico dos seus monómeros e os solventes.

A hidratação da dentina e do seu colagénio tem de ser acautelada, a água é necessária para a infiltração do adesivo e para impedir o colapso do colagénio. Nos ER durante o condicionamento ácido esta gestão é difícil, porém os primers SE simplificaram isto ao desmineralizarem e infiltrarem simultaneamente o substrato.

Os ER são atualmente os adesivos *golden standard*, os estudos revelaram os seus resultados positivos, principalmente no esmalte. Enquanto os SE vieram beneficiar principalmente a adesão dentinária, porém os Universais reúnem as duas modalidades anteriores para se adequarem a todas as situações clínicas.

Apesar da grande evolução, ainda há fraquezas na adesão que necessitam de resolução ou pelo menos de ser atenuadas, de modo a otimizar as forças adesivas. A hidrólise dos polímeros pode ser combatida pela evaporação dos solventes e pela aplicação ativa do adesivo. Ao passo que a degradação enzimática do colagénio pelas MPMs e cisteínas pode ser inibida por moléculas específicas como a CHX.

A clorexidina tem afinidade e elevada substantividade para os tecidos orais, o que beneficia bastante os seus efeitos antimicrobiano e inibitório. No caso das enzimas MPMs e cisteínas da dentina, a CHX inibe-as de forma eficaz ao quelar o cálcio e o zinco que são indispensáveis para a sua ação catalítica. No esmalte a presença destas enzimas não é tão significativa, no entanto também poderá beneficiar do seu poder inibitório. Com os estudos atuais, a clorexidina deverá ser aplicada como um primer terapêutico nos ER. A concentração ideal ainda não é consensual, contudo a 0.2% e 2% são opções válidas, havendo uma inclinação para adotar concentrações mais reduzidas. Os benefícios da CHX

são bem conhecidos em Medicina Dentária, mas esta vertente enzimática é importante principalmente nos procedimentos restauradores. A molécula supracitada também pode ser integrada no ácido ou no adesivo, porém as evidências favorecem mais a solução tópica mesmo que isso implique o acréscimo de outro passo no protocolo adesivo.

O 10-MDP é um monómero funcional dos adesivos SE que veio beneficiar a adesão dentinária. A sua ligação iónica imediata ao cálcio da HAp é forte e estável hidroliticamente, promovida pela formação da nanocamada com sais de cálcio- MDP. A ligação com o esmalte não é tão intensa como na dentina, mas também é favorecida. Para além de auxiliar a ligação dos compósitos ao substrato, também contribui para adesão da zircónia. A zircónia é uma cerâmica difícil de aderir ao substrato, mas o MDP também estabelece um vínculo com esta que facilita a adesão. Por tudo isto, tanto os adesivos como os cimentos que possuem o 10-MDP são opções bastante válidas e devem ser utilizados. Este monómero é o *golden standard* da performance adesiva dos SE.

De acordo com alguns estudos, a associação entre a CHX e o 10-MDP não acarreta efeitos prejudiciais, apesar de numa concentração mais elevada a CHX dificultar a ligação do monómero à HAp, porém o monómero por si só apresenta resultados adesivos bastante positivos. Os dados disponíveis acerca desta associação ainda são bastante escassos.

O futuro da adesão dentária estará certamente associado ao 10-MDP e à CHX. O MDP favorece as forças adesivas imediatas dos SE e dos adesivos Universais que o contêm, enquanto a CHX auxilia a manutenção das forças adesivas a longo prazo dos ER. Ainda assim, são necessários mais estudos, principalmente na agregação da CHX ao protocolo dos SE ou Universais.

IV. Bibliografia

- Amaral, M., Belli, R. C., Valandro, L. F., Petschelt, A., & Lohbauer, U. (2014). The potential of novel primers and universal adhesives to bond to zirconia . *Journal of Dentistry* , 42(1), pp. 90-98.
- André, C., Gomes, B., Duque, T., Stipp, R., Chan, D., Ambrosano, G., & Giannini, M. (abril de 2015). Dentine bond strength and antimicrobial activity evaluation of adhesive systems. *Journal of Dentistry*, 43(4), pp. 466-475.
- Anusavice, K. J., Shen, C. & Rawls R. (2013a). *Phillips' science of dental materials* (12^a ed., pp. 3-16). Missouri, EUA: Elsevier Saunders .
- Anusavice, K. J., Shen, C. & Rawls R. (2013b). *Phillips' science of dental materials* (12^a ed., pp. 17-29). Missouri, EUA: Elsevier Saunders.
- Anusavice, K. J., Shen, C. & Rawls R. (2013c). *Phillips' science of dental materials* (12^a ed., pp. 257-274). Missouri, EUA: Elsevier Saunders .
- Bishara, S. E., Vonwald, L., Zamtwa, J., & Damon, P. L. (agosto de 1998). Effects of various methods of chlorhexidine application on shear bond strength. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 114 (2), pp. 150-153.
- Blackburn, R. S., Harvey, A., Kettle, L. L., Manian, A. P., Payne, J. D., & Russell, S. (2 de agosto de 2007). *The Journal of Physical Chemistry*, 111(30), pp. 8775-8784.
- Boushell, L. W., & Sturdevant, J. R. (2013). Clinical Significance of Dental Anatomy, Histology, Physiology, and Occlusion. Em H. O. Heymann, E. J. Jr Swift, & A. V. Ritter, *Sturdevant's art and science of operative dentistry* (6^a ed., pp. 2-10). Missouri: Elsevier.
- Brackett, M., Dib, A., Franco, G., Estrada, B., & Brackett, W. (2010). Two-Year Clinical Performance of Clearfil SE and Clearfil S3 in Restoration of Unabraded Non-carious ClassV Lesion. *Operative Dentistry* , 273-278 , pp. 273-278.

- Brackett, M., Tay, F., Brackett, W., Dib, A., Dipp, F., Mai, S., & Pashley, D. (2009). In VIVO Chlorhexidine Stabilization of Hybrid Layers of an Acetone-based Dentin Adhesive . *Operative Dentistry* , 34(4), pp. 379-383 .
- Breschi, L., Ferracane, J., Cadenaro, M., Mazzoni, A., & Hilton, T. (2013). Adhesion to Enamel and Dentin. Em T. Hilton, J. Ferracane, & J. Broome, *Summitt's Fundamentals of Operative Dentistry: A Contemporary Approach* (pp. 207- 238). Carol Stream, Illinois, EUA: Quintessence Publishing Company.
- Breschi, L., Mazzoni, A., Nato, F., Carrilho, M., Visintini, E., Tjäderhane, L., . . . Pashley, D. H. (abril de 2010). Chlorhexidine stabilizes the adhesive interface: A 2- year in vitro study. *Dental Materials*, 26(4), pp. 320-325.
- Breschi, L., Mazzoni, A., Ruggeri, A., Cadenaro, M., Lenarda, R., & Dorigo, E. (2008). Dental adhesion review: Aging and stability of the bonded interface. *Dental Materials*, pp. 90-101.
- Campos, E. A., Correr, G. M., Leonardi, D. P., Barato-Filho, F., Gonzaga, C. C., & Zielak, J. C. (fevereiro de 2009). Chlorhexidine diminishes the loss of bond strength over time under stimulated pulpal pressure and thermo-mechanical stressing. *Journal of Dentistry*, 37(2), pp. 108-114.
- Cardoso, M., de Almeida Neves, A., Mine, A., Coutinho, E., Van Landuyt, K., De Munck, J., & Van Meerbeek, B. (2011). Current aspects on bonding effectiveness and stability in adhesive dentistry. *Australian Dental Journal* , 56(1), pp. 31-44.
- Carrilho, M. R., Carvalho, R. M., Sousa, E. N., Nicolau, J., Breschi, L., Mazzoni, A., . . . Pashley, D. H. (agosto de 2010). Substantivity of Chlorhexidine to Human Dentin. *Dental Materials*, 26(8), pp. 779-785.
- Casucci, A., Monticelli, F., Goracci, C., Mazzitelli, C., Cantoro, A., Papacchini, F., & Ferrari, M. (outubro de 2011). Effect of surface pre-treatments on the zirconai ceramic-resin cement microtensile bond strength . *Dental Materials* , 27(10), pp. 1024-1030 .
- Cecchin, D., Almeida, de, J. F., Gomes, P.F.A., B., Zaia, A. A., & Ferraz, C. C. (maio de 2011). Effect of Chlorhexidine and Ethanol on the Durability of the Adhesion of

- the Fiber Post Relined with Resin Composite to the Root Canal. *Journal of Endodontics*, 37(5), pp. 678-683.
- Chaussain, C., Boukpepsi, T., Khaddam, M., Tjaderhane, L., George, A., & Menashi, S. (novembro de 2013). Dentin matrix degradation by host matrix metalloproteinases: inhibition and clinical perspectives toward regeneration. *Frontiers in Physiology*, 4(308), pp. 1-7.
- Cheng, L., Weir, M. D., Zhang, K., Arola, D. D., Zhou, X., & Xu, H. H. (abril de 2013). Dental primer and adhesive containing a new antibacterial quaternary ammonium monomer dimethylaminododecyl methacrylate. *Journal of Dentistry*, 41(4), pp. 345-355.
- Coelho, A., Canta, J. P., Martins, J. N., Oliveira, S. A., & Marques, P. (2012). Perspetiva histórica e conceitos atuais dos sistemas adesivos amelodentinários - revisão da literatura . *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* , 53(1), pp. 39-46.
- Damon, P. L., Bishara, S. E., Olsen, M. E., & Jakobsen, J. R. (1997). Bond strength following the application of chlorhexidine on etched enamel . *The Angle Orthodontist*, 67(3), pp. 168-172.
- De Munck, J., Mine, A., Poitevin, A., Van Ende, A., Vivan Cardoso, M., Van Landuyt, K., . . . Van Meerbeek, B. (2012). Meta-analytical Review of Parameters Involved in Dentin Bonding . *Journal of Dental Research* , 91(4), pp. 351-357.
- De Munck, J., Mine, A., Van den Steen, P. E., Van Landuyt, L., Poitevin, A., Opdenakker, G., & Van Meerbeek, B. (outubro de 2010). Enzymatic degradation of adhesive-dentin interfaces produces by mild self-etch adhesives . *European Journal of Oral Science* , 118(5), pp. 494-501.
- Derbanne, M. A., Besse, V., Le Goff, S., Sadoun, M., & Pham, T. N. (2014). The effect of functional monomer chain spacer length on the bond strength of an experimental dental adhesive. *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 55, pp. 95-105.
- Feitosa, V. P., Pomacóndor-Hernandez, C., Ogliari, F. A., Leal, F., Correr, A. B., & Sauro, S. (março de 2014). Chemical interaction of 10-MDP (methacryloyloxi-

- decyl-dihydrogen-phosphate) in zinc-doped self-etch adhesives. *Journal of Dentistry*, 42(3), pp. 359-365.
- Ferracane, J. L., & Hilton, T. J. (25 de julho de 2015). Polymerization stress- Is it clinically meaningful? *Dental Materials*, pp. 1-10.
- Frey, C., Yetkiner, E., Stawarczyk, B., Attin, T., & Attin, R. (28 de dezembro de 2012). Effects of different chlorhexidine pretreatments on adhesion of metal brackets in vitro. *Head & Face Medicine*, 8(36), pp. 1-5.
- Fruits, T. J., Khajotia, S. S., & Nicholson, J. W. (2013). Biologic Considerations. Em T. Hilton, J. Ferracane, & J. Broome, *Summit's Fundamentals of Operative Dentistry: A Contemporary Approach* (Quarta ed., pp. 2-14). Carol Stream, Illinois: Quintessence Publishing CO, Inc.
- Guanabara Araújo, M., Souza, L. C., Apolonio, F. M., Barros, L. O., Reis, A., Loguercio, A. D., & Saboia, V. d. (2014). Two-year clinical evaluation of chlorhexidine incorporation in two-step self-etch adhesive. *Journal of Dentistry*. Doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2014.07.010>
- Hameed, H., Babu, B. P., Sagir, V. M., Chiriyath, K. J., Mathias, J., & Shaji, A. (julho de 2015). Microleakage in Resin Composite Restoration following Antimicrobial Pre-treatments with 2% Chlorhexidine and Clearfil Protect Bond. *Journal of International Oral Health*, 7(7), pp. 71-76.
- Hashimoto, M., Fujita, S., Nagano, F., Ohno, H., & Endo, K. (agosto de 2010). Ten-years degradation of resin-dentin bonds. *European Journal of Oral Sciences*, 118(4), pp. 404-410.
- Hirashi, N., Yiu, C., King, N., & Tay, F. (junho de 2010). Effect of chlorhexidine incorporation into a self-etching primer on dentine bond strength of a luting cement. *Journal of Dentistry*, 38(6), pp. 496-502.
- Inoue, S., Koshiro, K., Yoshida, Y., De Munck, J., Nagakane, K., Suzuki, K., . . . Van Meerbeek, B. (2005). Hydrolytic Stability of Self-etch Adhesives Bonded to Dentin. *Journal of Dental Research*, 84(12), pp. 1160-1164.

- Ito, S., Hoshino, T., Iijima, M., Tsukamoto, N., & Pashley, D. H. (julho de 2010). Water sorption/solubility of self-etching dentin bonding agents. *26*(7), pp. 617-626.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2008). O Trato Digestivo. Em *Histologia Básica* (11^a ed., pp. 281- 316). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan S.A.
- Kim, J., Uchiyama, T., Carrilho, M., Agee, K. A., Mazzoni, A., Breschi, L., . . . Pashley, D. H. (agosto de 2010). Chlorhexidine binding to mineralized versus demineralized dentin powder. *Dental Materials*, *26*(8), pp. 771-778.
- Kuhn, E., Farhat, P., Teitelbaum, A. P., Mena-Serrano, A., Loguercio, A. D., Reis, A., & Pashley, D. H. (2015). Ethanol-wet bonding technique: Clinical versus laboratory findings . *Dental Materials*. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2015.05.010>
- Lehmann, N., Debret, R., Roméas, A., Magloire, H., Degrange, M., Bleicher, F., . . . Seux, D. (2009). Self-etching Increases Matrix Metalloproteinase Expression in the Dentin- Pulp Complex. *Journal of Dental Research*, *88*(1), pp. 77-82.
- Li, N., Nikaido, T., Takagaki, T., Sadr, A., Makishi, P., Chen, J., & Tagami, J. (setembro de 2010). The role functional monomers in bonding to enamel. *Journal of Dentistry*, *38*(9), pp. 722-730.
- Liu, Y., Tjäderhane, L., Breschi, L., Mazzoni, A., Li, N., . . . Tay, F. (agosto de 2011). Limitations in Bonding to Dentin and Experimental Strategies to Prevent Bond Degradation. *Journal of Dental Research*, *90*(8), pp. 953-968.
- Loguercio, A. D., Stanislawczuk, R., Polli, L. G., Costa, J. A., Michel, M. D., & Reis, A. (outubro de 2009). Influence of chlorhexidine diglocunate concentration and application time on resin-dentin bond strength durability. *European Journal of Oral Science*, *117*, pp. 587-596.
- Loguercio, A., de Paula, E., Hass, V., Luque-Martinez, I., Reis, A., & Perdigão, J. (2015). A New Universal Simplified Adhesive: 36-Month Randomized Double-blind Clinical Trial. *Journal of Dentistry* , *43*(9), pp. 1083-1092.
- Longhi, M., Cerroni, L., Condò, S., Ariano, V., & Pasquantonio, G. (13 de abril de 2015). The Effects of Host Derived Metalloproteinases on Dentin Bond and the role of

- MMPs Inhibitors on Dentin Matrix Degradation. *Oral & Implantology*, 7(3), pp. 71-79.
- Luuko, K., Kettunen, P., Fristad, I., & Berggreen, E. (2013). Structure and Functions of the Dentin-Pulp Complex. Em K. M. Hargreaves, S. Cohen, & L. H. Berman, *Cohen's Pathways of the Pulp* (10ª ed., pp. 452 - 503). St. Louis, Missouri, USA: Mosby Elsevier.
- Magne, P., Paranhos, M. G., & Jr Burnett, L. H. (abril de 2010). New zirconia primer improves bond strength of resin based cements . *Dental Materials* , 26(4), pp. 345-352.
- Manso, A. P., Silva, N. R., Bonfante, E. A., Pegoraro, T. A., Dias, R. A., & Carvalho, R. M. (2011). Cements and Adhesives for All Ceramic Restorations . *Dental Clinics of North America* , 55(2), pp. 311-332.
- Marchesi, G., Frassetto, A., Mazzoni, A., Apolonio, F., Diolosà, M., Cadenaro, M., . . . Breschi, L. (maio de 2014). Adhesive performance of a multi-mode adhesive system: 1 -Year in vitro study. *Journal of Dentistry*, 42(5), pp. 603-612.
- Matsui, N., Takagaki, T., Sadr, A., Ikeda, M., Ichinose, S., Nikaido, T., & Tagami, J. (2015). The role of MDP in a bonding resin of a two-step self-etching adhesive system. *Dental Materials Journal* , 34(2), pp. 227-233.
- Mazzitelli, C., Monticelli, F., Osorio, R., Casucci, A., Toledano, M., & Ferrari, M. (setembro de 2008). Effect of simulated pulpal pressure on self-adhesive cements bonding to resin . *Dental Materials* , 24(9), pp. 1156-1163.
- MDP Monomer. (2015). *Kuraray Europe*.
Disponível em: <http://www.kuraray-dental.eu/scientific-area/core-technologies/mdp-monomer/>
- Mobarak, E. (2011). Effect of Chlorhexidine Pretreatment on Bond Strength Durability of Caries- affected Dentin Over 2-year Aging in Artificial Saliva and Under Simulated Intrapulpal Pressur. *Operative Dentistry* , 36(6), pp. 649-660 .

- Mohammadi, Z., & Abbott, P. (abril de 2009). The properties and applications of chlorhexidine in Endodontics. *International Endodontic Journal*, 42(4), pp. 288-302.
- Montagner, A. F., Perroni, A. P., Corrêa, M. B., Masotti, A. S., Pereira-Cenci, T., & Cenci, M. S. (maio-junho de 2015). Effect of Pre-treatment with Chlorhexidine on the Retention of Restorations: A Randomized Controlled Trial. *Brazilian Dental Journal*, 26(3), pp. 234-241.
- Montagner, A., Sarkis-Onofre, R., Pereira-Cenci, T., & Cenci, M. (2014). MMP Inhibitors on Dentin Stability: A Systematic Review and Meta-analysis . *Journal of Dental Research* , 93(8), pp. 733-743.
- Moon, P. C., Weaver, J., & Brooks, C. N. (2010). Review of Matrix Metalloproteinases' Effect on the Hybrid Dentin Bond Layer Stability and Chlorhexidine Clinical Use to Preevent Bond Failure . *The Open Dentistry Journal* , 4, pp. 147-152.
- Moosavi, H., Hariri, I., Sadr, A., Thitthaweerat, S., & Tagami, J. (junho de 2013). Effects of curing mode and moisture on nanoindentation mechanical properties and bonding of a self-adhesive resin cement to pulp chamber floor. *Dental Materials*, 29(6), pp. 708-717.
- Muñoz, M., Luque, I., Hass, V., Reis, A., Loguercio, A., & Bombarda, N. (maio de 2013). Immediate bonding properties of universal adhesives to dentine. *Journal of Dentistry*, 41(5), pp. 404-411.
- Muñoz, M., Luque-Martinez, I., Malaquias, P., Hass, V., Reis, A., Campanha, N., & Loguercio, A. (maio-junho de 2015). In Vitro Longevity of Bonding Properties of Universal Adhesives to Dentin. *Operative Dentistry*, 40(3), pp. 282-292.
- Nagase, H., & Fushimi, K. (2008). Elucidating the function of non catalytic domains of collagenases and aggrecanases . *Connective Tissue Research* , 49(3), pp. 169-174.
- Nascimento, F., Minciotti, C., Geraldeli, S., Pashley, D., Tay, F., Nader, H., . . . Tersariol, I. (2011). Cysteine Cathepsins in Human Carious Dentin. *Journal of Dental Research* , 90(4), pp. 506-511.

- Nishitani, Y., Hosaka, K., Hoshika, T., Yoshiyama, M., & Pashley, D. (2013). Effects of chlorhexidine in self-etching adhesive: 24 Hours results. *Dental Materials Journal*, 32(3), pp. 420-424.
- Osorio, R., Yamauti, M., Osorio, E., Ruiz-Pequena, M., Pashley, D., Tay, F., & Toledano, M. (fevereiro de 2011a). Zinc reduces collagen degradation in demineralized human dentin explants. *Journal of Dentistry*, 39(2), pp. 148-153.
- Osorio, R., Yamauti, M., Osorio, E., Ruiz-Pequena, M. E., Pashley, D., Tay, F., & Toledano, M. (2011b). Effect of dentin etching and chlorhexidine application on metalloproteinase-mediated collagen degradation. *European Journal of Oral Science*, 119(1).
- Oyagüe, R. C., Monticelli, F., Toledano, M., Osorio, E., Ferrari, M., & Osorio, R. (março de 2009). Effect of water aging on microtensile bond strength of dual-cured resin cements to pre-treated sintered zirconium -oxide ceramics. *Dental Materials*, 25(3), pp. 392-399.
- Pallan, S., Furtado Araujo, M., Cilli, R., & Prakki, A. (2012). Mechanical properties and characteristics of developmental copolymers incorporating catechin or chlorhexidine . *Dental Materials*, 28(6), pp. 687-694.
- Pashley, D. H., Tay, F. R., Breschi, L., Tjäderhane, L., Carvalho, R. M., Carrilho, M., & Tezvergil-Mutluay, A. (janeiro de 2011). State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dental Materials*, 27(1), pp. 1-16.
- Pashley, D., Tay, F., Yiu, C., Hashimoto, M., Breschi, L., Carvalho, R., & Ito, S. (2004). Collagen Degradation by Host-derived Enzymes during Aging. *Journal of Dental Research*, 83(3), pp. 216-221.
- Perdigão, J., Reis, A., & Loguercio, A. D. (agosto de 2013). Dentin Adhesion and MMPs: A Comprehensive Review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 25(4),
- Perdigão, J.; Swift, E.J.; Walter, R. (2013). Fundamentals Concepts of Enamel and Dentin Adhesion. Em H. Heyman, E. Swift Jr, & A. Ritter, *Sturdevant's art and science of operative dentistry* (6ª ed.). Missouri: Elsevier Mosby.

- Perumal, S., Antipova, O., & Orgel, J. P. (26 de fevereiro de 2008). Collagen fibril architecture, domain organization, and triple-helical conformation govern its proteolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(8).
- Quintas, A., & Ascenso, C. (2008). Em *Bioquímica* (pp. 167-183). Lisboa: LIDEL-Edições Técnicas, Lda.
- Reis, A., Carrilho, M., Breschi, L., & Loguercio, A. (julho-agosto de 2013). Overview of Clinical Alternatives to Minimize the Degradation of the Resin-dentin Bonds. *Operative Dentistry*, 38(4), pp. 103-127.
- Ricci, H., Sanabe, M., de Souza Costa, C., Pashley, D., & Hebling, J. (agosto de 2010). Chlorhexidine increases the longevity of in vivo resin-dentin bonds. *European Journal of Oral Sciences*, 118(4), pp. 411-416.
- Rosa, W. L., Piva, E., & Silva, A. F. (julho de 2015). Bond strength of universal adhesives: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 43(7), pp. 765-776.
- Sabatini, C., & Pashley, D. H. (agosto de 2014). Mechanisms Regulating the Degradation of Dentin Matrices by Endogenous Dentin Proteases and their Role in Dental Adhesion. A Review. *American Journal of Dentistry*, 27(4), pp. 203-214.
- Sartori, N., Stolf, S. C., Silva, S. B., Lopes, G. C., & Carrilho, M. (2013). Influence of chlorhexidine digluconate on the clinical performance of adhesive restorations: A 3-year follow-up. *Journal of Dentistry*, 41(12), pp. 1188-1195.
- Scaffa, P., Vidal, C., Barros, N., T.F., G., Carmona, A., Breschi, L., . . . Carrilho, M. (2012). Chlorhexidine Inhibits the Activity of Dental Cysteine Cathepsins . *Journal of Dental Research* , 91(4), pp. 420-425.
- Silva e Souza Junior, M. H., Carneiro, K. G., Lobato, M. F., Silva e Souza, P. d., & Góes, M. F. (maio-junho de 2010). Adhesive systems: important aspects related to their composition and clinical use. *Journal of Applied Oral Science*, 18(3), pp. 207-214.

- Spencer, P., Ye, Q., Misra, A., Goncalves, S., & Laurence, J. (dezembro de 2014). Proteins, Pathogens, and Failure at the Composite - Tooth Interface. *Journal of Dental Research*, 93(12), pp. 1243-1249.
- Spencer, P., Ye, Q., Park, J., Topp, E. M., Misra, A., Marangos, O., . . . Katz, J. (junho de 2010). Adhesive/Dentin Interface: The Weak Link in the Composite Restoration. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(6), pp. 1989-2003.
- Stanislawczuk, R., Amaral, R., Zander-Grande, C., Gagler, D., Reis, A., & Loguercio, A. (2009). Chlorhexidine - containing Acid Conditioner Preserves the Longevity of Resin-dentin Bonds . *Operative Dentistry*, 34(4), pp. 481-490.
- Strobel, S., & Hellwig, E. (2015). The effects of matrix-metallo-proteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. *Swiss Dental Journal*, 125(2), 134-145.
- Takai, T., Hosaka, K., Kambara, K., Thitthaweerat, S., Matsui, N., Takashi, M., . . . Tagami, J. (2012). Effect of air-drying dentin surfaces on dentin bond strength of a solvent-free one-step adhesive. *Dental Materials Journal* , 31(4), 558-563.
- Tersariol, I. L., Geraldeli, S., Minciotti, C., Nascimento, F. D., Pääkkönen, Martins, M. T., . . . Tjäderhane, L. (março de 2010). Cysteine Cathepsins in Human Dentin-Pulp Complex. *Journal of Endodontics* , 36(3), pp. 475-481.
- Thompson, J. M., Agee, K., Sidow, S. J., McNally, K., Lindsey, K., Borke, J., . . . Pashley, D. H. (janeiro de 2012). Inhibition of Endogenous Dentin Matrix Metalloproteinases by Ethylenediaminetetraacetic Acid. *Journal of Endodontics*, 38(1), pp. 62-65.
- Tjäderhane, L. (janeiro-fevereiro de 2015). Dentin Bonding: Can We Make it Last? *Operative Dentistry*, 40(1), pp. 4-18.
- Tjäderhane, L., Nascimento, F., Breschi, L., Mazzoni, A., Tersariol, I., Geraldeli, S., . . . Pashley, D. (janeiro de 2013). Optimizing dentin bond durability: Control of collagen degradation by matrix metalloproteinases and cyteine cathepsins. *Dental Materials*, 29(1), pp. 116-135.

- Turp, V., Sen, D., Tuncelli, B., & Özcan, M. (2013). Adhesion of 10-MDP containing resin cements to dentin with and without the etch-and-rinse technique . *Journal of Advanced Prosthodontics*, 5(1), pp. 226-233.
- Van Doren, S. R. (maio-julho de 2015). Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. *Matrix Biology*, pp. 224-231.
- Van Landuyt, K., Yoshida, Y., Hirata, I., Snauwaert, J., J., D. M., O. M., . . . Van Meerbeek, B. (2008). Influence of the Chemical Structure of Functional Monomers on Their Adhesive Performanc. *Journal of Dental Research* , 87(8), pp. 757-761.
- Van Meerbeek, B., De Munck, J., Yoshida, Y., Inoue, S., Vargas, M., Vijay, P., . . . Vanherle, G. (maio-junho de 2003). Buonocore Memorial Lecture. Adhesion to Enamel and Dentin: Current Status and Future Challenges. *Operative Dentistry*, 28(3), pp. 215-235.
- Van Meerbeek, B., Inokoshi, S., Braem, M., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (agosto de 1992). Morphological aspects of the resin-dentin interdiffusion zone with different dentin adhesive systems. *Journal of Dental Research* , 71(8), pp. 530-540.
- Van Meerbeek, B., Yoshihara, K., Yoshida, Y., Mine, A., De Munck, J., & Van Landuyt, K. (janeiro de 2011). State of art of self-etch adhesives. *Dental Materials*, 27(1), pp. 17-28.
- Varoni, E., Tarce, M., Lodi, G., & Carrassi, A. (setembro de 2012). Chlorhexidine (CHX) in dentistry: state of art. *Minerva Stomatologica*, 61(9), pp. 399-419.
- Vidal, C., Tjäderhane, L., Scaffa, P., Tersariol, I., Pashley, D., Nader, H., . . . Carrilho, M. (março de 2014). Abundance of MMPs and cysteine cathepsins in cariesaffected Dentin. *Journal of Dental Research*, 93(3), pp. 269-274.
- Visse, R., & Nagase, H. (2 de maio de 2003). Matrix Metalloproteinases and Tissue inhibitors of Metalloproteinases-Structure, Function and Biochemistry. *Circulation Research*, 92(8), pp. 827-839.

- Wagner, A., Wendler, M., Petschelt, A., Belli, R., & Lohbauer, U. (Julho de 2014). Bonding performance of universal adhesives in different etching modes. *Jornal of Dentistry*, pp. 800-807.
- Yoshida, Y., Nagakane, K., Fukuda, R., Nakayama, Y., Okazaki, M., Shintani, H., . . . Van Meerbeek, B. (2004). Comparative Study on Adhesive Performance of Functional Monomers. *Journal of Dental Research* , 83(6), pp. 454-458.
- Yoshida, Y., Yoshihara, K., Hayakawa, S., Nagaoka, N., Okihara, T., Matsumoto, T., . . . Van Meerbeek, B. (novembro de 2012b). HEMA Inhibits Interfacial Nanolayering of the Functional Monomer MDP. *Journal of Dental Research*, 91(11), pp. 1060-1065.
- Yoshida, Y., Yoshihara, K., Nagaoka, N., Hayakawa, S., Torii, Y., Ogawa, T., . . . Van Meerbeek, B. (abril de 2012a). Self-assembled Nano-layering at the Adhesive Interface. *Journal of Dental Research*, 91(4), pp. 376-381.
- Yoshihara, K., Yoshida, Y., Nagaoka, N., Hayakawa, S., Okihara, T., Munck, J., . . . Meerbeek, B. (agosto de 2013). Adhesive interfacial interaction affected by different carbon-chain monomers. *Dental Materials*, 29(8), pp. 888-897.
- Zhou, J., Tan, J., Chen, L., Li, D., & Tan, Y. (outubro de 2009). The incorporaion of chlorhexidine in a two-step self-etching adhesive preserves dentin bond in vitro . *Journal of Dentistry* , 37(10), pp. 807-812.

